

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 décembre 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/096348 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K**
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01800
- (22) Date de dépôt international : 29 mai 2002 (29.05.2002)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
01/07104 30 mai 2001 (30.05.2001) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]**;
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PREVOST, Grégoire [FR/FR]**; 12, avenue de la Providence, F-92160 Antony (FR). **COULOMB, Hélène [FR/FR]**; 46, avenue de la République, F-91430 Igny (FR). **LAVERGNE, Olivier [FR/FR]**; 9, allée de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR). **LANCO, Christophe [FR/FR]**; 44, rue Lebrun, F-91410 Dourdan (FR). **TENG, Beng-Poon [FR/FR]**; 6, chemin de la Grange, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE, DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

(54) Titre : PRODUIT COMPRENANT DU MIKANOLIDE, DU DIHYDROMIKANOLIDE OU UN ANALOGUE DE CEUX-CI EN ASSOCIATION AVEC UN AUTRE AGENT ANTI-CANCEREUX POUR UNE UTILISATION THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

(57) Abstract: The invention concerns a product comprising at least mikanolide, dihydromikanolide or an analogue thereof combined with at least another anti-cancer agent for simultaneous, separate or prolonged therapeutic use in cancer treatment. In a preferred embodiment of the invention, the mikanolide, dihydromikanolide or one analogue thereof is combined with enzymatic inhibitors such as G heterotrimeric protein inhibitors or alkylating agents such as cis-platinum.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer. Selon une variante préférée de l'invention, le mikanolide, le dihydromikanolide ou un de ses analogues est associé à des inhibiteurs enzymatiques comme les inhibiteurs de protéine G hétérotrimérique ou encore à des agents alkylants comme le cis-platine.

BEST AVAILABLE COPY

WO 02/096348 A2

RESULT LIST

1 result found in the Worldwide database for:

WO02096348 (priority or application number or publication number)

(Results are sorted by date of upload in database)

**1 PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE,
DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF
COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR
THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT**

Inventor: PREVOST GREGOIRE (FR);
COULOMB HELENE (FR); (+3)

Applicant: SOD CONSEILS RECH APPLIC (FR);
PREVOST GREGOIRE (FR); (+4)

EC: A61K31/00; A61K31/495; (+2)

IPC: A61K

Publication info: **WO02096348** - 2002-12-05

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE, DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

Patent number: WO02096348

Publication date: 2002-12-05

Inventor: PREVOST GREGOIRE (FR); COULOMB HELENE (FR); LAVERGNE OLIVIER (FR); LANCO CHRISTOPHE (FR); TENG BENG-POON (FR)

Applicant: SOD CONSEILS RECH APPLIC (FR); PREVOST GREGOIRE (FR); COULOMB HELENE (FR); LAVERGNE OLIVIER (FR); LANCO CHRISTOPHE (FR); TENG BENG-POON (FR)

Classification:






- international: (IPC1-7): A61K

- european: A61K31/00; A61K31/495; A61K31/65; A61K33/24

Application number: WO2002FR01800 20020529






Priority number(s): FR20010007104 20010530

Also published as:

 WO02096348 (A3)
 EP1438039 (A3)
 EP1438039 (A2)
 US2004138245 (A1)
 FR2825278 (A1)

[more >>](#)

Cited documents:

 WO9700876
 WO0139720
 XP008019270
 XP001053314
 XP002145554

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of **WO02096348**

The invention concerns a product comprising at least mikanolide, dihydromikanolide or an analogue thereof combined with at least another anti-cancer agent for simultaneous, separate or prolonged therapeutic use in cancer treatment. In a preferred embodiment of the invention, the mikanolide, dihydromikanolide or one analogue thereof is combined with enzymatic inhibitors such as G heterotrimeric protein inhibitors or alkylating agents such as cis-platinum.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE, DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

Description of WO02096348

Produit comprenant du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci en association avec un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique dans le traitement du cancer

La présente invention concerne un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

Actuellement, le développement de nouveaux traitements anti-cancéreux passe en grande partie par la découverte d'associations efficaces entre différentes classes thérapeutiques afin d'accentuer l'effet antitumoral de chaque classe et/ou de diminuer la toxicité et l'importance des effets secondaires.

Le mikanolide et le dihydromikanolide (voir leurs structures en figure ci-dessous), peuvent être obtenus à partir d'extraits de plantes Mikania, par exemple à partir de la plante Mikania micrantha. Le mikanolide et le dihydromikanolide sont des sesquiterpènes de la famille des germacrènes, c'est-à-dire ayant le 4-isopropyl-1,7-diméthylcyclodécane pour squelette hydrocarboné (Herz et coll., Tetrahedron Lett.

(1967) 3111-3115 ; Kiang et coll., Phytochemistry (1968) 7 : 1035-1037 ; Cuenca et coll., J. Nat. Prod. (1988), 51, 625-626).

EMI1.1

mikanolide dihydromikanolide

La demanderesse avait elle-même déjà décrit dans la demande de brevet PCT WO01/39720 l'utilisation du mikanolide et du dihydromikanolide comme agent anticancéreux. La demanderesse avait aussi montré que le dihydromikanolide et le mikanolide inhibent la réplication de l'ADN en inhibant les enzymes ADN polymérases nécessaires pour la multiplication des cellules eucaryotes et procaryotes ainsi que des virus.

Plus récemment, elle a aussi décrit pour la même utilisation certains analogues du dihydromikanolide dans la demande PCT/FR02/00092. Lesdits analogues répondent à la formule générale (I)

EMI2.1

(I) correspondant aux sous-formules générales (I) 1 et (I) 2

EMI2.2

(I) 1 (I) 2 dans lesquelles

R, représente un atome d'hydrogène ou un radical SR₄ ou NR₄R_s ; R₂ représente SR₆ ou NR₆R₇ ;

R₃ représente OH, O (CO) R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇, O(CO)OR₁₈ ou O(CO)NHR₁₈ ;

R₄ et R₆ représentent, indépendamment, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy, R₅ et R₇ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou

encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy, R4 et R5 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR8Rg-, -NR10-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisis parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle, et R6 et R7 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux -CR11R12-, -NR13-, -O- et -S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisis parmi -O- ou -S- dans ledit hétérocycle, R8, R10, R11, et R13 représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy-carbonyl ou aralkyle, R, et R12 représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou chacun de Rg et R, 2 pouvant former avec respectivement R8 et R, un radical-O-(CH2)2-O-attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR4R5 ou NR6R7, représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; R14 représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle, ou encore R14 est tel que R4-COOH représente un acide aminé naturel ou l'énantiomère optique d'un tel acide aminé ; R15, R16 et R, 7 représentent, indépendamment, un radical alkyle ou un radical phényle ; R18 représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle ; étant entendu toutefois que lorsque les composés répondent à la sous-formule générale (1) 2, alors R1 ne représente pas un atome d'hydrogène ; ou sont des sels de composés répondant à ladite formule générale (I).

A ce jour, aucune association de composés anti-cancéreux comprenant du mikanolide, du dihydromikanolide ou des analogues du dihydromikanolide n'a encore été décrite.

La demanderesse a maintenant découvert que ces composés utilisés en association avec d'autres agents anti-cancéreux offraient une activité anti-cancéreuse intéressante et même souvent synergique.

L'invention a donc pour objet un produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec au moins un autre agent anticancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

Selon l'invention, l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide répondra à la formule générale (I) telle que décrite plus haut.

Un composé de formule générale (I) présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes sera préféré : le composé répond à la sous-formule générale a) I ; # R, représente un atome d'hydrogène ou un radical NR4Rs ; R2 représente un radical NR6R7 ; # R3 représente OH ou un radical O(CO) R, 4, OSiR15R16R17 ou O(CO) NHR, g.

Plus préférentiellement, un composé de formule générale(I) sera tel qu'il présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :# le composé répond à la sous-formule générale (I)1;# R1 représente un atome d'hydrogène ;
R2 représente un radical NRR7 ;'Rg représente un radical O (CO) R14, OSiR15R16R17 ou O (CO) NHR18.

Tout particulièrement, un composé de formule générale(I) sera tel qu'il présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :pâle composé répond à la sous-formule générale(I) 1 ; # R1 représente un atome d'hydrogène ;# R2 représente un radical NR6R7 et de préférence un radicalNR6R7 dans lequelR6 et R7 sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ;
représente un radical O (CO) R14, OSiR15R16R17 ou O (CO) NHR18.

Par ailleurs, dans les composés de formule générale(I), R2 représentera tout préférentiellement un radicalNR6R, dans lequel Rg etR7 sont des radicaux alkyle, et en particulier un radicalNR6R7dans lequelR6 etR7sont des radicaux méthyle.R3 représentera tout préférentiellement un radical O (CO) NHR18.

De préférence également dans les composés de formule générale (I), R4 représentera un radical alkyle ou aralkyle, etR, représentera un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R4 etRs formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi lesradicaux-CRBRg-, -NRI-, -O-et-S-. De préférence,R8 représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et de préférence un atome d'hydrogène) etR, représentera à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène. De préférence, R, o représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

De préférence encore dans les composés de formule générale (I),R6 représentera un radical alkyle ou aralkyle, et R7 représentera un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR6 etR7 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi lesradicaux-CRI, RI2-, -NRI3-, -O-et-S-. De préférence,R, I représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy-carbonyle (et de préférence un atome d'hydrogène) ou encore R11 et R12 représenteront une fois ensemble unradical-O-(CH2) 2-O-attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte. De préférence, R13 représentera, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

En outre, toujours dans les composés de formule générale(I), R14 représentera de préférence un radical alkyle ou cycloalkyle, ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical haloalkyle ou phényle.

Plus préférentiellement, R14 représentera un radical cycloalkyle ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical haloalkyle. De façon encore plus préférée, R14 représentera un radical cyclohexyle ou l'un des radicaux phényle, thiényl ou benzothiényl éventuellement substitués par un atome halogène.

Par ailleurs, les composés de formule générale(I) seront de préférence tels queR, 5, RI, etRI7 représentent des radicaux alkyle. De façon particulièrement préférée, les composés de formule générale (I) seront tels que l'un des radicauxRIs RI6 etRI7 représente un radicaltert-butyle et les deux autres représentent des radicaux méthyle.

Enfin, les composés de formule générale(I) seront de préférence tels que RI, représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle, ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un atome halogène ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, alkylthio ou phényle. Plus préférentiellement, RI, représentera un radical cycloalkyle ou l'un des radicaux aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio. De façon encore plus préférée, RI, représentera l'un des radicaux phényle, thiényl ou benzothiényl éventuellement substitués par un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio.

Par ailleurs, lorsque R4 et Rs forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR4Rs représente de préférence l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle ou éthyle, et plus préférentiellement un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote, ou par un radical-0- (CH2) 2-0- attaché de part et d'autre à un atome de carbone. Plus préférentiellement, lorsque R4 et Rs forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR4R5 représentera l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote.

De même, lorsque R6 et R7 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR6R7 représente de préférence l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle ou éthyle, et plus préférentiellement un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote, ou par un radical-O-(CH2) 2-O-attaché de part et d'autre à un atome de carbone. Plus préférentiellement, lorsque R6 et R7 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, le radical NR6R7 représentera l'un des radicaux pyrrolyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle éventuellement substitué par un radical alkyle (celui-ci étant de préférence un radical méthyle) sur l'un de ses atomes de carbone ou d'azote.

Selon une variante particulière de l'invention, l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide répondra à la formule générale (I)

EMI7.1

(I) correspondant aux sous-formules générales(et 02

EMI7.2

(1) 2 dans lesquelles

R, représente un atome d'hydrogène ou un radical SR4 ou NR4Rs ; R2 représente SR6 ou NR6R7 ; R3 représente OH, O (CO) R14, O (CO) OR14, ou OSiR15R16R17 ; R4, R5, R6 et R7 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy, R4 et Rs pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux-CR8R,-, - NRio,-, -0-et-S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi

<SEP> D

<tb> HNR6R7 <SEP> 3

<tb> <SEP> ou <SEP> R6SH, <SEP> base

<tb> <SEP> R,,

<tb> <SEP> éventuellement <SEP> suivi <SEP> par

<tb> <SEP> RaCWHal,
 <tb> <SEP> Rj80 <SEP> (CO)-Hal, <SEP> 0
 <tb> <SEP> SiR,, <SEP> R, <SEP> 6R, <SEP> 7-Hal <SEP> ou
 <tb> <SEP> 0
 <tb> <SEP> /oR, <SEP> 8-NCO
 <tb>

Schéma A. 1

Une méthode supplémentaire pour l'obtention de composés avec $R_3 = OCOR_{14}$ consiste à traiter l'alcool intermédiaire avec l'acide $R_{14}-COOH$ en présence d'une base, comme par exemple la diméthylaminopyridine, et d'un agent de couplage, comme par exemple le chlorhydrate de 1- (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC.HC1).

CAS 2: $R_1 = R_2 \neq H$:

Les composés de formule (I) dans laquelle $R_1 = R_2 \neq H$ et R_3 représente un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir du mikanolide par addition d'un nucléophile tel qu'une amine primaire ou secondaire HNR_4R_5 , ou encore d'un thiol R_4SH en présence d'une base, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'acétone, à une température de préférence comprise entre 0 °C et 50 °C, et plus préférentiellement à température ambiante.

Dans le cas où R_3 n'est pas OH, une deuxième réaction est effectuée à l'aide d'un composé de formule générale $R_4(CO)-Hal$ (ou un réactif équivalent comme par exemple l'anhydride $(R_{14}(CO))_2O$, $R_{18}O(CO)-Hal$, $Hal-SiR_{15}R_{16}R_{17}$ (Hal représentant un atome halogène) ou $RI-NCO$ pour obtenir le composé final souhaité. Cette réaction peut être effectuée de façon analogue à celle exposée dans le CAS 1. EMI36.2

<tb>

<SEP> R

<tb> r <SEP> jyte <SEP> nr. <SEP> TTt. <SEP> t" <SEP> ! <SEP> v6

<tb> <SEP> ou <SEP> R_4SH , <SEP> base <SEP> 0-m <SEP> e

<tb> <SEP> R,,,

<tb> <SEP> éventuellement <SEP> suivi <SEP> par

<tb> <SEP> ". <SEP> RraC-Hal,

<tb> <SEP> R, <SEP> 80 <SEP> (Co)-Hal,

<tb> <SEP> $SiRSRIdRrHal$ <SEP> ou

<tb> <SEP> O <SEP> R

<tb> <SEP> Ri

<tb>

Schéma A. 2

Une méthode supplémentaire pour l'obtention de composés avec $R_3 = OCOR_4$ consiste à traiter l'alcool intermédiaire avec l'acide $R_{14}-COOH$ en présence d'une base, comme par exemple la diméthylaminopyridine, et d'un agent de couplage, comme par exemple le chlorhydrate de 1- (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC.HC1).

CAS 3: $R_1 \neq H$ et $R_1 \neq R_2$:

Dans ce cas, le composé de formule générale (1), sera soumis aux mêmes réactions que dans le CAS 1 pour donner le composé final souhaité dans lequel $RI \neq R_2$.

EMI37.1

<tb>

O <SEP> 4Rs <SEP> Rs <SEP> O
 <tb> <SEP> ou <SEP> R4SH, <SEP> base <SEP> 0
 <tb> <SEP> R2 <SEP> r,,
 <tb> <SEP> éventuellement <SEP> suivi <SEP> par
 <tb> <SEP> R, <SEP> 4CO-Hal,
 <tb> <SEP> R, <SEP> 80 <SEP> (CO)-Hal, <SEP> 0
 <tb> <SEP> e <SEP> SiR15R16R1rHal <SEP> ou <SEP> C
 <tb> <SEP> R, <SEP> 8-NCO
 <tb> <SEP> Ri <SEP> Ri
 <tb> <SEP> (1) <SEP> 2
 <tb>

Schéma A. 3

Préparation des composés de sous-formule générale(1) 2 :

Les composés de sous-formule (I)2 peuvent être préparés, schéma A. 4, à partir du mikanolide par addition d'un nucléophile tel qu'une amine primaire ou secondaire HNR6R7, ou encore d'un thiol R6SH en présence d'une base, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'acétone, à une température comprise de préférence entre 0 C et 50 C, et plus préférentiellement à température ambiante.
 EMI37.2

<tb> <SEP> mye <SEP> Me
 <tb> O <SEP> HNR6R7 <SEP> 1
 <tb> <SEP> ou <SEP> R6SH, <SEP> base
 <tb> <SEP> . <SEP> 11, <SEP> 10
 <tb> <SEP> Ri
 <tb> <SEP> ruz
 <tb> <SEP> (I)2
 <tb>

Schéma A. 4

Sels de composés de formule générale(I) :

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. En ce qui concerne ces sels, l'homme du métier pourra utilement consulter l'article de Gould et coll., "Salt selection for basic drugs", Int.J. Pharm. (1986), 33,201-217.

B. Préparation des composés de formule générale (IW

Pour la préparation des composés de formule générale(II), l'homme du métier pourra s'appuyer sur l'exposé détaillé présent dans les demandes de brevet PCT WO 97/30053 et WO 00/02881.

C. Préparation des composés de f

Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Méthode générale

D'une façon générale, les composés de formule générale (III) peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma C.1 ci-après.
 EMI38.1

Schéma C. 1

Selon cette méthode, les composés de formule générale (ni), dans laquelle R', R2, R3, R4 et W sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A), dans laquelle L représente un radical méthoxy, un atome halogène ou un atome d'hydrogène et R3, R4 et W ont la même signification que dans la formule générale (III), avec des amines de formule générale NRtR2H dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 C et 50 C et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (Yasuyuki Kita et coll., J. Org. Chem. (1996), 61, 223-227).

Dans le cas particulier où les composés de formule générale (A) sont tels que L et R3 représentent chacun un atome halogène, les composés de formule générale (II) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange des 2 isomères de position, mais il est alors possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice dans un éluant approprié.

Alternativement, les composés de formule générale (III) dans lesquels R3 représente un atome halogène (Hal) peuvent être obtenus, schéma C.I bis, à partir des composés de formule générale (III) dans lesquels R3 représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (Paquette et Farley, J. Org. Chem. (1967), 32, 2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., Synth Commun. (1998), 28, 3827-3833), par action de Cu (II) (dans un mélange CuCl2/HgCl2) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, Synth. Commun. (1998), 28, 1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloriodate de benzyltriméthylammonium en présence de NaHCO3 dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane/méthanol (Kordik et Reitz, J. Org. Chem. (1996), 61, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., J. Med. Chem. (1983), 26, 1715-1719).

(1996), 61, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., J. Med. Chem. (1983), 26, 1715-1719).

(1996), 61, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., J. Med. Chem. (1983), 26, 1715-1719).

(1983), 26, 1715-1719).
EMI39.1

<tb>

<SEP> R <SEP> 0 <SEP> R <SEP> 0

<tb> <SEP> axent

<tb> 2, <SEP> 1 <SEP> N <SEP> N <SEP> halogénant <SEP> 2 <SEP> N <SEP> N

<tb> <SEP> I <SEP> IRa <SEP> R <SEP> I <SEP> I <SEP> Ra

<tb> <SEP> H <SEP> o <SEP> W <SEP> Hal <SEP> W

<tb> <SEP> 0 <SEP> 0

<tb> <SEP> (ils)

<tb> <SEP> (IIIj)

<tb>

Schéma C.I bis

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Les composés de formule générale (A) dans lesquels L, R3, R4 et W sont tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus, schéma C. 2, à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R3, R4 et W sont tels que définis ci-dessus et :- l'un de Q et Q' représente un radical amino ou hydroxyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ; ou- Q et Q' représentent chacun un radical amino ; ou- Q et Q' représentent

chacun un radical hydroxyle ; ou enfin- Q et Q'représentent chacun un radical méthoxy.
EMI40.1

Schéma C. 2

Dans le cas où les composés de formule générale (B) sont tels que Q et Q'représentent des radicaux méthoxy, les composés de formule générale (A) sont obtenus par traitement par du nitrate de cérium (IV) et d'ammonium (Beneteau et coll., Eur. J. Med.

Chem. (1999), 34 (12), 1053-1060). Dans les autres cas, les composés de formule générale (A) sont obtenus par oxydation des composés de formule générale (B), par exemple par utilisation de FeCl₃ en milieu acide (Antonini et coll., Heterocycles (1982), 19 (12), 2313-2317) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium). (Ryu et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10, 461-464), ou par l'utilisation d'un réactif comportant un iode hypervalent tel que le [bis (acétoxy) iodo] benzène ou le [bis (trifluoroacétoxy) iodo] benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre -20 °C et la température ambiante (soit environ 25 °C), et de préférence à environ -5 °C (Kinugawa et coll., Synthesis, (1996), 5, 633-636).

Dans le cas particulier où L et R₃ représentent des atomes halogènes, les composés de formule générale (A) peuvent être obtenus, schéma C. 3, par haloxydation des composés de formule générale (B) dans lesquels L et R₃ représentent des atomes d'hydrogène et Q et/ou Q' est (sont) choisi (s) parmi un radical amino et un radical hydroxy par action, par exemple, de perchlorate de potassium ou de sodium en milieu acide (Ryu et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 1075-1080).
EMI40.2

Schéma C. 3

Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

Certains des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R₃, R₄, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q ou Q' représente un radical amino, les composés de formule générale (B) peuvent notamment être obtenus à partir des dérivés nitro de formule (B. ii) dans lesquels Q ou Q' représente un radical nitro par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. S'ils ne sont pas commerciaux, les composés de formule (B. ii) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des composés de formule générale (B. i) dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique (cf. le schéma C. 4 où seul le cas dans lequel les composés de formule générale (B) sont tels que Q = NH₂ et Q' = H est représenté).
EMI41.1

Schéma C. 4

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R₄ représente un radical-CH₂-NR₂IR₂₂, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma C.5, à partir des composés de formule générale (B. iii) dans lesquels R₄ représente le radical méthyle, que l'on soumet d'abord à une réaction radicalaire à l'aide de

Nbromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le 2,2'-azobis (2-méthylpropionitrile) ou le dibenzoylperoxyde dans un solvant aprotique tel que le tétrachlorure de carbone (CCl₄) à une température de préférence comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 °C) et 80 °C et sous irradiation par une lampe W (Mylari et coll., J. Med. Chem. (1991), 34, 108-122), suivie d'une substitution de l'intermédiaire de formule générale (B. iv) par des amines de formule HNR₂IR₂₂ avec R₂I et R₂₂ sont tels que définis ci-dessus.

EMI42.1

Schéma C. 5

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R₄ représente un radical-CH₂-CO-NR₁IR₂, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R₄ représente le radical-CH₂-COOH, par les méthodes classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide en présence d'un réactif de couplage tel que le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1, 1'-carbonyldiimidazole (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35 (23), 4464-4472) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) (Coste et coll., Tetrahedron Lett. (1990), 31, 205).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels R₄ représente -CH₂-COOH peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R₄ représente le radical-CH₂-COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle par hydrolyse de la fonction ester dans des conditions connues de l'homme du métier.

Dans les autres cas, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma C. 6, à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R₃, Q, Q' et

W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec l'orthoester de formule générale R₄C(OR)₃ dans laquelle R est un radical alkyle, par exemple en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluènesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 200 °C et de préférence à environ 110 °C (Jenkins et coll., J. Org. Chem. (1961), 26, 274) ou encore dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 °C) et 80 °C et de préférence à environ 60 °C (Scott et coll., Synth.

Commun. (1989), 19, 2921). Un certain nombre d'orthoesters sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels. La préparation d'orthoesters en traitant des composés nitriles variés par du gaz chlorhydrique dans un alcool est connue de l'homme du métier.

EMI43.1

<tb>

<SEP> Q <SEP> RO

<tb> <SEP> Ro=R₄

<tb> <SEP> L <SEP> NH₂ <SEP> RO <SEP> L <SEP> N

<tb> <SEP> . <SEP> . <SEP> y

<tb> R₃#IWH <SEP> ou <SEP> R₃,#;, <SEP> W

<tb> <SEP> solvant <SEP> protique

<tb> <SEP> Q'Q'

<tb> <SEP> Ĩ

<tb>

Schéma C. 6

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R3, R4, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus peuvent aussi être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R3, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus par condensation de ces derniers avec un chlorure d'acide de formule R4-COCl sous atmosphère inerte et dans un solvant polaire et légèrement basique tel que la N-méthyl-2-pyrrolidinone (Brembilla et coll., Synth. Commun (1990), 20,3379-3384).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R3, R4, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus peuvent également être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R3, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un aldéhyde de formule générale R4-CHO puis traitement de la base de Schiff obtenue par un agent oxydant tel que le [bis (acétoxy) iodo] benzène, le chlorure ferrique ou le diméthylsulfoxyde (Racane et coll., Monatsh.Chenet. (1995), 126 (12), 1375-1381) ou par déshydratation par l'acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 C) et 100 C (Katritzky et Fan, R Heterocyclic Chem. (1988), 25,901-906).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R3, R4, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus peuvent encore être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R3, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un nitrile de formule générale R4-CN dans un mélange de solvants du type méthanol/acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 C) et 100 C (Nawwar et Shafik, Collect. Czech Chem.

Commun. (1995), 60 (12), 2200-2208).

Préparation des intermédiaires de formule générale (C)

Certains des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R3, Q, Q'et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

Certains composés de formule générale (C) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (D)

EMI44.1

dans lesquels L, R3, Q et Q' sont tels que définis ci-dessus par réaction, dans le cas où W représente S, avec du sulfure de sodium hydraté à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 C) et 100 C (Katritzky et Fan, J. Heterocyclic Chem. (1988), 25,901-906).

Enfin, dans le cas particulier où W représente O, les composés de formule générale (C) sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du métier.

D. Préparation des composés de formule générale (IV)

Un certain nombre de triazolopyrazines de formule générale (IV) peut être facilement préparé selon les procédures décrites dans le brevet US 4,565,815.

Les autres composés de formule générale (IV) selon l'invention peuvent être préparés en quelques étapes, schéma D.1, à partir des composés de formule générale (IV), dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène et X représente un

atome d'hydrogène ou un radical alkylthio. La préparation des composés de formule générale (III) est décrite dans le brevet US 4,565,815 ou dans Kobe etcoll., J. Het.

Chem. (1974), 11 (2), 199 et s.
EMI45.1

Schéma D.1

Différents cas doivent être considérés selon la nature des substituants A, X et Y-Z-Ar des composés de formule générale (IV).

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente un atome d'hydrogène ou alkylthio :

Dans ce cas, le composé de formule générale (IV) de départ est tel que X représente H ou alkylthio et A représente H ou un atome halogène Hal. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma D. 2 ci-après.

EMI45.2

Schéma D. 2

Le composé de formule générale (IV), est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec le composé de formule générale (IV) pour donner le composé de formule générale (IV). La réaction peut, si besoin, être effectuée dans un solvant comme le chloroforme.

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente un radical NR'RS :

Dans ce cas, le composé de formule générale (IV), de départ est tel que X représente alkylthio et de préférence méthylthio. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma D. 3 ci-après.

EMI46.1

<tb>

<SEP> A <SEP> , <SEP> Z~ <SEP> A

<tb> X <SEP> VN <SEP> 2 <SEP> X <SEP> VN

<tb> <SEP> N <SEP> N, <SEP> N <SEP> N <SEP> N--N

<tb> <SEP> ci-Y

<tb> <SEP> z

<tb> <SEP> 1

<tb> <SEP> cozy

<tb> <SEP> Z

<tb> <SEP> (IY) <SEP> j <SEP> Ar <SEP> (IV) <SEP> 3

<tb> <SEP> 1) <SEP> acide <SEP> m-chloroperbenzoïque

<tb> <SEP> 2) R₄NHR₅

<tb> <SEP> R₅ <SEP> A

<tb> <SEP> 1 <SEP> A

<tb> <SEP> eN <SEP> N

<tb> <SEP> N <SEP> N, <SEP> N

<tb> <SEP> y

<tb> <SEP> Ar <SEP>

<tb> <SEP> Âr

<tb>

Schéma D. 3

Le composé de formule générale(IV), est d'abord soumis à une réaction de substitution avec l'alcool ou l'amine de formule générale(IV) pour donner le composé de formule générale(IV) 3. Le composé de formule générale (IV)3 est ensuite traité avec de l'acideméta-chloroperbenzoïque puis avec l'amine de formule généraleR₄NHRs pour donner finalement le composé de formule générale(IV). Ces réactions sont effectuées de préférence dans un solvant comme le chloroforme.

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels X représente unradical alkyltiaoxo :

Cette préparation est effectuée de façon analogue à celle décrite dans le schéma D. 3, la seule différence étant que le dérivé thioxo est isolé lors de la deuxième étape au lieu d'être substitué par l'amine de formule généraleR₄NHRs (cf. schéma D.3bis).

EMI47.1

<tb>

<SEP> A <SEP> Ar-Z-YH <SEP> A

<tb> <SEP> (if

<tb> C <SEP> X <SEP> Alk <SEP> w <SEP> X

<tb> <SEP> N <SEP> y <SEP> N, <SEP> N <SEP> N <SEP> y <SEP> N, <SEP> N

<tb> <SEP> Cl, <SEP> Y

<tb> <SEP> 1

<tb> <SEP> (III) <SEP> Ar <SEP> (V)

<tb> <SEP> acide <SEP> m-chloroperbenzoïque

<tb> <SEP> 1

<tb> <SEP> O <SEP> A

<tb> AlkS\, <SEP> N) <SEP> 4

<tb> <SEP> il

<tb> <SEP> N <SEP> N <SEP> I

<tb> <SEP> Ar <SEP> (I)

<tb> <SEP> zu

<tb> <SEP> par

<tb>

Schéma D. 3bis

Préparation des composés de formule générale(Y) dans lesquels A ne représente pas un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical -CH₂-NR₁R₂:

Lorsque A représente unradical-L-NR₁R₂ dans lequel Lreprésente-CH₂-, on utilise par exemple comme composé de départ le composé de formule générale(IV) 4 représentée dans le schéma D. 4. Ce composé est un composé de formule générale(IV) dans laquelle

A représente H et sa synthèse a donc été décrite précédemment. Le composé de formule générale(IV) 4 est par exemple d'abord traité avec un excès de chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium dans un solvant polaire aprotique tel qu'un mélangeacétonitrile-diméthylformamide. Ceci permet d'obtenir des composés de formule générale(IV) dans lesquels A représente le radicalformyle. Ces composés permettent à l'homme du métier de construire par des réactions chimiques classiques différents composés de formule générale(IV) avec des radicaux A variés.

Dans le cas particulier où A représente un radical -L-NR₁R₂ dans lequel L représente -CH₂- et R₁ et R₂ sont des groupes méthyle, on peut obtenir directement le composé de formule générale(IV) à partir du composé de formule générale(V) 4 par réaction avec du chlorure de(chlorométhylène)-diméthylammonium en excès suivi par l'action de NaBH₄.
EMI48.1

<tb>

<SEP> /

<tb> <SEP> H/=NH+ <SEP> Cl-CHO

<tb> x <SEP> N <SEP> Cl <SEP> X <SEP> N

<tb> <SEP> I/H <SEP> /H

<tb> <SEP> NiO₂NN <SEP> 2) <SEP> NaOAc <SEP> (aq.) <SEP> N <SEP> N, <SEP> N

<tb> <SEP> Z <SEP> Z

<tb> <SEP> /Y, <SEP> Y

<tb> <SEP> Z <SEP> Z

<tb> <SEP> Ar <SEP> (IV) <SEP> 4 <SEP> Ar <SEP> (IV)

<tb> <SEP> /

<tb> <SEP> 1)/=NH+Ct-1) <SEP> RiNHR₂

<tb> <SEP> Cl <SEP> 2) <SEP> Na <SEP> (OAc) <SEP> 3BH,

<tb> <SEP> IlaRN. <SEP> m <SEP> I <SEP> i411-1.

<tb>

<SEP> 2) <SEP> NaBH₄ <SEP> (par <SEP> exemple)

<tb> <SEP> Ri

<tb> <SEP> R

<tb> <SEP> N <SEP> N

<tb> <SEP> N <SEP> N,

<tb> <SEP> i

<tb> X\ <SEP> . <SEP> N <SEP> H <SEP> -H

<tb> <SEP> Nw <SEP> N"Nw <SEP> N'

<tb> <SEP> N <SEP> Z

<tb> <SEP> 1 <SEP> 1

<tb> <SEP> Z <SEP> Z

<tb> <SEP> Ar <SEP> (Ar <SEP> (IV)

<tb>

Schéma D. 4

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical-L-NR'₁R'₂ :

Ces composés peuvent être préparés de façon classique à partir du composé de formule générale (IV) 4, par exemple selon la procédure représentée dans le schéma D.5. Le composé de formule générale(IV) 4 peut par exemple être traité à basse température (par exemple à -78 °C) successivement par du butyllithium dans un solvant polaire aprotique tel l'éther éthylique ou le tétrahydrofur puis le composé de formule générale (IV) s dans lequel Hal représente un atome halogène, avant d'être hydrolysé par de l'eau légèrement acidifiée pour donner le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radical-L-NR'₁R'.

EMI49.1

Schéma D. 5

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un

radical alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl, hétéroaralkylcarbonyl :

Lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule générale(IV) dans laquelle A soit un radical-CO-A dans lequel A représente un radical alkyle, aralkyle ou hétéroaralkyle, le composé de formule générale(T 4 est traité, schéma D. 6, par le composé de formule générale#-COCl en présence de AlCl₃ dans un solvant adapté, par exemple dans du dichlorométhane.

EMI49.2

Schéma D. 6

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical guanidinoaminométhylényle ou (1, 3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidéneméthyle :

Le composé de formule générale (IV) dans lequel A représente un radicalformyle est converti en le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radical guanidinoaminométhylényle, schéma D. 7, par réaction avec le bicarbonate de l'aminoguanidine dans un solvant comme l'éthanol et en présence catalytique d'une base comme la pipéridine. Le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radicalformyle est converti en le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radical(1, 3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidéneméthyle par le même type de réaction, l'oxoindole remplaçant le bicarbonate de l'aminoguanidine.

EMI50.1

<tb>

<SEP> + <SEP> H

<tb> <SEP> HN-N, <SEP> NH

<tb> <SEP> "zN <SEP> \NH <SEP> h

<tb> <SEP> CHO <SEP> 2 <SEP> XNp <SEP> ;

<tb> X <SEP> N <SEP> H₂N <SEP> X <SEP> N

<tb> <SEP> i <SEP> i <SEP> i <SEP> i

<tb> <SEP> H <SEP> H

<tb> <SEP> NVNN <SEP> EtOH

<tb> <SEP> traces <SEP> pipéridine

<tb> <SEP> /Y/Y

<tb> <SEP> Z <SEP> Z

<tb> <SEP> I

<tb> <SEP> Ar <SEP> (IV) <SEP> Ar <SEP> (IV)

<tb> <SEP> 0 <SEP> XCzNi

<tb> <SEP> p <SEP> fV

<tb> <SEP> EtOH <SEP> !'

<tb> <SEP> /J

<tb> <SEP> traces <SEP> pipéridine <SEP> N

<tb> <SEP> /Y

<tb> <SEP>)

<tb> <SEP> Au

<tb>

Schéma D. 7

Préparation des composés de formule générale (IV) dans lesquels A représente un radical cyano :

Le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radicalformyle est converti en le composé de formule générale(IV) dans lequel A représente un radical cyano, schéma D. 8, par réaction avec l'hydroxylamine dans un mélange de formate de sodium et d'acide formique. La réaction est de préférence effectuée en chauffant.

EMI51.1

Schéma D. 8

Préparation des composés de formule générale(IV) dans lesquels A représente un radical nitro :

Ces composés sont facilement préparés à partir de composés de formule générale(IV) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène par diverses méthodes de nitration, par exemple en faisant réagir ces derniers avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique ou avec des sels nitrate inorganiques en présence d'un acide comme l'acide sulfurique(cf. Cao et coll., Synthesis (1998), 1724). L'introduction des autres groupes (X et Y-Z-Ar) est effectuée, de préférence après, en utilisant des procédés analogues à ceux décrits précédemment.

E. Préparation des composés de formule générale (V)

Ces composés peuvent être préparés à l'aide des méthodes de préparation décrites dans la demande de brevet PCT WO00/39130.

F. Autres composés

La préparation de ces composés, quand ils ne sont pas commerciaux, est amplement décrite dans les brevets et demandes de brevet cités et/ou la littérature et est donc bien connue de l'homme du métier.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES a) Exemples 1 à 52.

Les composés des exemples 1 à 52 sont des composés de formule générale (I). La nomenclature utilisée pour les exemples est en principe en conformité avec les normes IUPAC. Elle a été déterminée à l'aide du logiciel ACD/Name# (version 4.53) pour les exemples 1 à 36 et à l'aide du logiciel ACD/Namee (version 5. 0) pour les exemples 37 à 52.

La numérotation indiquée sur la figure ci-dessous est employée pour les exemples 1 à 36 en ce qui concerne les positions des substituants-CH₂-R² et R³ sur les polycycles des sous-formules générales (I), et (I) 2 :

EMI52.1

Exemple 1 : 12-diisopropylaminométhyl-7-méthyl-3, 6,10,15-tétraoxapentacyclo[12. 2.1. 02,4.05,7.09,13]heptadée-1(17)-ène-11, 16-dione :

A une solution de mikanolide (100 µmol ; 29 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute de la diisopropylamine (500 µmol ; 70 l). La masse réactionnelle est agitée 30 min à température ambiante puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 10 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO): 0, 90-1,30(m, 15H) ; 1,85(m, 2H) ; 2,15 (t, 2H) ; 3,15-3,50(m, 4H); 3, 95 (s, 1H) ; 4,75(m, 1H) ; 5,50 (s, 1H) ; 6,00 (s,1H) ; 6,25 (s, 1H) ; 7,60 (s, 1H).

Exemple 2 : 12-diméthylamino-3-diméthylaminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl- 5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione :

A une solution de mikanolide(30 mmol ; 9 mg) dans de l'acétone (0,3 ml), on ajoute une solution de diméthylamine (160mmol ;80 µl ; 2M dans du THF). La masse réactionnelle est agitée 30 min à température ambiante puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 6 mg du composé attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,94-1,97 (m, 2H) ; 2,20 (s, 6H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,67 (m, 2H) ; 2,85 (t, 1H) ; 3,07 (d,1H) ; 3,15 (m,1H) ; 3,52 (d, 1H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,36 (s, 1H); 5, 47 (s, 1H) ; 8,00 (s, 1H).

RMN-13C (DMSO) : 20,68 ; 42,85; 43, 37 ; 44,71; 45, 92 ; 49,95 ; 57,84 ; 58,24 ; 61,61 ; 62,97 ; 67,94 ; 77,09; 80, 67; 131, 46 ;151, 01 ; 172,03 ; 174,98.

Exemple 3 : 12-benzyl (méthyl) amino-3-benzyl (méthyl) aminométhyl-11-hydroxy8-méthyl-5,9,15-trioxatétracyclo1. 2.1.02 6o5 I] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 2. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,12 (s, 3H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,47 (m, 2H) ; 2,83 (d, 2H); 2,89 (d, 1H) ; 3,22 (d, 1H), 3,26 (m, 1H) ; 3,58 (dd, 2H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,89 (d, 1H); 3, 93 (s, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 5,47 (d, 1H) ; 5,52 (s, 1H) ; 7,23-7,40 (m, 10H) ; 8,10 (s,1H).

RMN-13C (DMSO) : 20,65 ; 39,08 ; 40,54 ; 42,09 ; 43,09 ; 43,52 ; 50,18 ; 56,57 ; 57,85 ; 60,17 ; 61,14 ; 62,21 ; 62,33 ; 68,37 ; 77,22 ;81, 01 ; 126,07 ; 128, 30 ; 131,48 ; 138,88 ; 139,67 ; 150,35 ; 172, 16 ; 175,18.

Exemple 4 : 11-hydroxy-8-méthyl-12-morpholino-3-morpholinométhyl- 5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02s6.0\$ 'o] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 2. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,13 (s, 3H) ; 1,85-2,10 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,40 (m, 2H) ; 2,74 (m, 4H) ; 2,88 (t, 1H) ; 2,95 (m, 2H) ; 3,10 (d, 1H) ; 3,24 (m, 1H) ; 3,50-3,70 (m,10H) ; 4,64(m, 1H) ; 5,49 (s,1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 8,01 (s,1H).

Exemple 5 : 12-diméthylamino-11-hydroxy-3, 8-diméthyl5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

A une solution de dihydromikanolide (100 mol, 29 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute une solution dediméthylamine (500mmol, 250 µl, 2M dans du THF). La masse réactionnelle est agitée 2 heures à température ambiante puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,10 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H), 1,90 (dd, 1H) ; 1,99 (t, 1H) ; 2,49 (s, 6H) ; 2, 58 (t, 1H); 2, 94(m, 1H); 3, 06 (d, 1H) ; 3,51 (m, 1H) ; 3,63(m, 1H) ; 4,62(m, 1H); 5, 34 (s, 1H); 5, 37 (d, 1H) ; 8, 00 (s, 1H).

Exemple 6 : maléate de 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo[II.

2.1.02X6.08SI]hexadéc-13 (16)-ène- 12-yl (diméthyl) ammonium :

On ajoute une solution d'acide maléique (0,1 mmol ; 11,6 mg) dans de l'acétone (0,5 ml) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de l'acétone (0,5 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression réduite. On obtient 24 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 178,5 C.

RMN-'H (DMSO) : 1,09 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,70-3,70(m, 9H) ; 3,79 (t, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,68(m, 1H) ; 5,45 (s, 1H) ; 6,07 (s, 2H) ; 8,31 (s, 1H).

Exemple 7 : fumarate de 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo

[11.2.1.02,6.08,10]hexadéc-13 (16)-ène12-yl (diméthyl) ammonium :

On ajoute une solution d'acide fumarique (0,1 mmol ; 11,6 mg) dans de l'acétone (3 ml) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de l'acétone (0,5 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression réduite. On obtient 15 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 159 C.

RMN-'H (DMSO) : 1,11 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,02(m, 1H) ; 2,58 (t, 1H) ; 2,80-4,00(m, 11H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,34 (s, 1H) ; 6,61 (s, 2H) ; 8,01 (s, 1H).

Exemple 8 : méthanesulfonate de 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11. 2.1.020""] hexadéc-13 (16)-ène- 12-yl (diméthyl) ammonium :

On ajoute une solution d'acide méthanesulfonique (0,1 mmol ; 1 ml ; 0,1 N dans l'acétone) à une solution du composé de l'exemple 5 (0,1 mmol ; 34 mg) dans de l'acétone (2 ml). Le précipité est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous pression réduite. On obtient 24 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 220 C.

RMN-'H (DMSO) : 1,09 (s, 3H) ; 1,29 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07(m, 1H) ; 2,30 (s, 3H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,80-3,15 (m, 7H) ; 3,28 (d, 1H) ; 3,85 (t, 1H) ; 4,66-4,72 (m, 2H) ; 5,49 (s, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 10,04 (s, 1H).

Exemple 9 : 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)- 5,9,15-trioxatétracyclo [II. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 210 C.

RMN-'H (DMSO) : 0,80-3,50 (m, 23H) ; 3,60-3,75 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,32 (s, 2H) ; 8,01 (s, 1H).

Exemple 10: 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-12-pyrrolidino- 5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02r6. 08SI] hexadéc-13 (16)-ene-4, 14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,12 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,69 (m, 4H) ; 1,91 (dd, 1H) ; 2,00 (m, 1H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,95 (m, 1H) ; 3,02 (d, 1H) ; 3,45 (s, 1H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,61 (m, 1H) ; 5,34 (s, 1H) ; 5,42 (d, 1H) ; 7,97 (s, 1H).

Exemple 11 : 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{0.0}]. hexadéc-13 (16)-ène-12-yl]4-pipéridinecarboxylate d'éthyle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,00-4,00 (m, 25H) ; 4,04 (q, 2H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,35 (s, 1H) ; 5,48 (d, 1H) ; 8,07 (s, 1H).

Exemple 12 : 12- (4-benzylpipéridino)-11-hydroxy-3, 8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{2X6. 08I}] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

*RMN-'H (DMSO) : 1,00-1,80 (m, 12H) ; 1,85-2,10 (m, 2H) ; 2,35-4,00 (m, 6H) ; 4,63 (m, 1H) ; 5,33 (m, 2H) ; 7,00-7,20 (m, 5H) ; 8,03 (s, 1H).

Exemple 13 : 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-12-pipéridino- 5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{2,6.08,10}]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO): 1, 11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,35-1,70 (m, 6H) ; 1,85-2,14 (m, 2H) ; 2,57-3,18 (m, 7H) ; 3, 50-3,75 (m, 2H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,34 (m, 2H) ; 8,04 (s, 1H).

Exemple 14 : 12- (1, 4-dioxa-8-azaspiro[4. 5] 1-hydroxy-3, 8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{2X6. 08'}] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO): 1, 11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,40-1,80 (m, 6H) ; 1,85-2,05 (m, 2H) ; 2,58-4,00 (m, 17H) ; 4, 67 (m, 1H) ; 5,37 (s, 1H) ; 5,44 (d, 1H) ; 8,08 (s, 1H).

Exemple 15 : 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-12-morpholino-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{2,6.08,10}]hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 5. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,10 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,89 (dd, 1H) ; 2,01 (m, 1H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,75 (m, 2H) ; 3,95 (m, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,55-3,75 (m, 5H) ; 4,63 (1H) ; 5,33 (s, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 8,04 (s, 1H).

Exemple 16 : 11-(tert-butyldiméthylsiloxy)-12-diméthylamino-3, 8-diméthyl- 5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0^{2X6. 05s'}] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

A une solution du composé de l'exemple 5 (80 μ mol ; 27 mg) et d'imidazole (160 μ mol ; 11 mg) dans du DMF (0, 5 ml), on ajoute du chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (80 μ mol, 12 mg). On agite la solution obtenue pendant 20 heures puis on verse la masse réactionnelle dans l'eau. On extrait deux fois la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau puis avec une solution de chlorure de

sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium filtrée puis évaporée. Le résidu est élué sur silice avec un mélange d'acétate d'isopropyle et de dichlorométhane (20/80). On obtient 20 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,04 (s, 3H) ; 0,07 (s, 3H) ; 0,89(s, 9H) ; 1,14 (s,3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,90 (dd, 1H) ; 1,99 (dd, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,93-2,98(m, 1H) ; 3,12 (d, 1H) ; 3,43(m, 1H) ; 3,80(m, 1H) ; 4,61(m, 1H) ; 5,36 (s,1H) ; 8,03 (s,1H).

Exemple 17 : acétate de 3,8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.0a 6. 0g lo] hexadéc-13 (16)-èn-11-yle :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100umol ; 40 mg) dans de la pyridine (0,5 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (150 mol ; 15 l). On agite la solution obtenue pendant 20 heures puis on verse la masse réactionnelle dans l'eau. On extrait deux fois la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique obtenue à l'eau puis par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le résidu est élué sur silice avec un mélange d'acétate d'isopropyle et de dichlorométhane(20/80). On obtient 16 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90 (d, 3H) ; 1,11 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,35(m, 1H) ; 1,60(m, 2H), 1,94 (dd, 1H) ; 2,03 (d, 1H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,43 (t, 1H) ; 2,60 (t,1H) ; 2,98 (d, 1H) ; 2,94-3,05(m, 2H) ; 3,36-3,45(m, 4H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,64 (dd,1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,38 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 18 : 3,8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo11-phénylcarbonyloxy-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02X6.0""j]hexadéc-13 (16)-ène :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100 mol ; 40 mg) dans de la pyridine (0,5 ml), on ajoute du chlorure de benzoyle (400u. mol ; 46 l). La masse réactionnelle est agitée pendant 2 heures puis traitée de la même manière que pour la préparation du composé de l'exemple 17. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche. Point de fusion :234 C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,73 (d, 3H) ; 1,18 (s, 3H) ; 1,25 (m, 1H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,45-1,60 (m, 2H) ; 2,00 (dd, 1H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,92-3,15(m, 3H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,54 (d, 1H) ; 4,18 (d, 1H) ; 4,36 (t, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,95 (t, 1H) ; 5,41 (s, 1H) ; 7,58 (t, 2H) ; 7,70 (t,1H) ; 8,01 (d, 2H) ; 8,19 (s, 1H).

Exemple 19 : 3,8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02 6. 08 1] hexadéc-13 (16)-èn-1 l-ylcarbonate d'éthyle :

A une solution du composé de l'exemple 9 (100 umol ; 40 mg) dans de la pyridine (0,5 ml), on ajoute du chloroformiate d'éthyle (300 mol ; 28 l). La masse réactionnelle est agitée pendant 2 heures puis traitée de la même manière que pour la préparation du composé de l'exemple 17. On obtient 20 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 0,88 (d, 3H) ; 1,10-1,40 (m, 12H) ; 1,59 (m, 2H) ; 2,90-2,10 (m, 2H) ; 2,35-2,50 (m, 2H) ; 2,58 (t, 1H) ; 2,80 (d, 1H) ; 2,95-3,07 (m, 2H) ; 3,40 (d, 1H) ; 4,11-4,25 (m, 3H) ; 4,43 (dd,1H) ; 4,70 (m,1H) ; 5,39 (s,1H) ; 8,13 (s,1H).

Exemple 20 : 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3-isobutylsulfanylméthyl-8-méthyl5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02X6. 08XI] hexadéc-13 (16)-ène-4, 14-dione :

A une solution de mikanolide(100 pmol, 30 mg) et de diméthylaminopyridine (10u. mol ; 1,2 mg) dans de l'acétone(1 ml), on ajoute du 2-méthyl-1-propanethiol(500 mmol ; 54 l).

La masse réactionnelle est agitée pendant deux heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther, le précipité est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 35 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 0,96 (m, 12H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,77 (m, 2H) ; 1,93 (d, 2H) ; 2,50 (m, 4H) ; 2,80-2,98 (m, 4H) ; 3,39 (m, 1H) ; 3,76 (m, 1H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,62 (q, 1H) ; 5,52 (s, 1H) ; 5,62 (s, 1H) ; 8,06 (s, 1H).

Exemple 21: 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3, 8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2s,6}.0^{8s'}] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione :

A une solution de dihydromikanolide (100u. mol ; 30 mg) et de diméthylaminopyridine (10u. mol ; 1,2 mg) dans de l'acétone (1 ml), on ajoute du 2-méthyl-1-propanethiol (500 mol ; 54 l). La masse réactionnelle est agitée pendant deux heures à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther puis le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 0,96 (t, 6H) ; 1,13 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,78 (m, 1H) ; 1,89 (dd, 1H) ; 2,00 (t, 1H) ; 2,48 (m, 2H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,82 (d, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,78 (m, 1H) ; 4,07 (d, 1H) ; 4,57 (m, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 5,61 (d, 1H) ; 8,06 (s, 1H).

Exemple 22 : benzoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{26,8}.10] hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 1,21 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,51 (d, 1H) ; 4,04 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,06 (dd, 1H) ; 4,43 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,70 (t, 1H) ; 8,01 (d, 2H) ; 8,20 (s, 1H).

Exemple 23 : acétate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0⁸] hexadéc-13 (16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 17. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 3,97 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,78 (m, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 24 : cyclohexanecarboxylate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11.2.1.0^{2,6}.0⁸] hexadéc-13 (16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,08-1,48 (m, 5H) ; 1,58 (m, 1H) ; 1,68 (m, 2H) ; 1,84 (t, 2H) ; 1,93 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; 2,44 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,32 (t, 1H) ; 3,87 (d, 1H) ; 4,66 (m, 1H) ; 4,77 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 25 : 4-fluorobenzoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-

trioxatétracyclo[11. 2.1.02s6. 08,10]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,46 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 4,04 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,04 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,41 (t, 2H) ; 8,06 (dd, 2H) ; 8,20 (s, 1H).

Exemple 26 : chlorhydrate de 11-[[tert-butyl (diméthyl)silyl] oxy]- 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-5,9,15-trioxatétracyclo [11. 2.1.02n6.08n1]hexadéc13 (16)-ène-4,14-dione :

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique (0,3 mmol ; 0,3 ml ; 1N dans l'éther) à une solution du composé de l'exemple 16 (0,22 mmol ; 100 mg) dans de l'acétone (2 ml). Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'acétone, à l'éther et séché sous pression réduite. On obtient 70 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 0,14 (d, 6H) ; 0,90 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,85 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,72 (t, 1H) ; 2,90-3,25 (m, 7H) ; 3,72 (m, 1H) ; 3,93 (m, 1H) ; 4,76 (m, 2H) ; 5,46 (s, 1H) ; 8,70 (d, 1H) ; 11,64 (s, 1H).

Exemple 27 : heptanoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,14 (s, 3H) ; 1,20-1,35 (m, 9H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,02 (t, 1H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,44 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,33 (t, 1H) ; 3,89 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,77 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 28 : 4- (trifluorométhyl) benzoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl- 4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo [11. 2.1.026.08 1] hexadéc-13(16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,21 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 2,01 (dd, 1H) ; 2,06 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,55 (d, 1H) ; 4,09 (d, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 5,04 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,96 (d, 2H) ; 8,19 (d, 2H) ; 8,21 (s, 1H).

Exemple 29 : 2-thiophénecarboxylate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02 6. 08 1] hexadéc-13 (16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-1H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,99 (m, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,49 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,00 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,01 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,01 (dd, 1H) ; 8,18 (s, 1H).

Exemple 30 : 3,3-diméthylbutanoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo [11. 2.1.02 6. 08 1] hexadéc-13 (16)-èn-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre

blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,00 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,24 (dd, 2H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,32 (d, 1H) ; 3,86 (d, 1H) ; 4,65 (m, 1H) ; 4,81 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H).

Exemple 31 : 1-benzothiophène-2-carboxylate de 12- (diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02S6.0]hexadéc-13 (16)-ène-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,22 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 2,01 (dd, 1H) ; 2,08 (m, 1H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,52 (d, 1H) ; 4,05 (d, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 5,06 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,50 (t, 1H) ; 7,56 (t, 1H) ; 8,09 (t, 2H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,27 (s, 1H).

Exemple 32 : 2-furoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02 6. 08 1] hexadéc-13 (16)-ène-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 4,00 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,98 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 7,36 (d, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H).

Exemple 33 : 5-nitro-2-furoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02".08ct] hexadéc-13 (16)-ène-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,45 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,53 (d, 1H) ; 4,08 (d, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,97 (dd, 1H) ; 5,44 (s, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 8,21 (s, 1H).

Exemple 34 : chlorhydrate de 2-thiophénecarboxylate de 12- (diméthylamino)-3,8-diméthyl-4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02s6. 08bl] hexadéc-13 (16)-ène-11-yle :

On ajoute une solution d'acide chlorhydrique (0,8 mmol ; 0,8 ml ; 1N dans l'éther) à une solution du composé de l'exemple 29 (0,44 mmol ; 196 mg) dans de l'acétone (4ml). Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'acétone, à l'éther et séché sous pression réduite. On obtient 180 mg du produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-¹H (DMSO) : 1,23 (s, 3H) ; 1,29 (d, 3H) ; 1,90 (dd, 1H) ; 2,13 (t, 1H) ; 2,76 (t, 1H) ; 2,85-3,25 (m, 7H) ; 3,95 (m, 1H) ; 4,78 (m, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 5,38 (m, 1H) ; 5,51 (s, 1H) ; 7,29 (t, 1H) ; 7,97 (s, 1H) ; 8,08 (d, 1H) ; 8,86 (s, 1H) ; 12,12 (s, 1H).

Exemple 35 : 2-thiénylacétate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5, 9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1, 14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,04 (m, 1H) ; 2,38 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,37 (d, 1H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,00 (d, 2H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,78 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 7,43 (d, 1H) ; 8, 12 (s, 1H).

Exemple 36 : phénoxyacétate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0.2S6. 0.8sl] hexadéc-13 (16)-én-11-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,23 (s, 3H) ; 1,35 (d, 3H) ; 2,04 (dd, 1H) ; 2,13 (t, 1H) ; 2,58 (s, 6H) ; 2,67 (t, 1H) ; 3,06 (m, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,08 (d, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 4,86 (m, 1H) ; 4,96 (dd, 2H) ; 5,50 (s, 1H) ; 7,05 (m, 3H) ; 7,38 (m, 2H) ; 8,23 (s, 1H).

Exemple 37 : 4-tert-butylphénylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c]oxirénomoxacycloundécin-9-yle :

A une solution du composé de l'exemple 5 (200, μ mol ; 67 mg) dans du 1,2-dichloroéthane (10 ml), on ajoute du 4-terbutylphénylisocyanate (250 μ mol ; 44 mg). On agite la solution obtenue pendant 20 heures à 60 °C avant d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le résidu est élué sur silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (20/80). Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 36 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,25 (s, 9H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,29 (d, 2H) ; 7,38 (d, 2H) ; 8,12 (s, 1H) ; 9,67 (s, 1H).

Exemple 38: thién-2-ylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl- 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [f]oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,95 (m, 1H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4, 68 (m, 1H) ; 4,79 (m, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,61 (s, 1H) ; 6,82 (s, 1H) ; 6,94 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 10,78 (s, 1H).

Exemple 39 : 2-méthoxyphénylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [f] oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3, 80 (s, 3H) ; 3, 87 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,90 (t, 1H) ; 7, 02 (d, 1H) ; 7,09 (t, 1H) ; 7,59 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8, 59 (s, 1H).

Exemple 40: 2 (méthylthio)phénylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3, 2-c] oxiréno [f]loxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,08 (t, 1H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (s, 1H) ; 3,84 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 7,15-7,25 (m, 3H) ; 7,32 (t, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,90 (s, 1H).

Exemple 41 : 2-éthoxyphénylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl- 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c]oxirénomoxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,35 (t, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,63 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,07 (q, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,79 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,90 (t, 1H) ; 7,01 (d, 1H) ; 7,07 (t, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,46 (s, 1H).

Exemple 42 : thién-3-ylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl- 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxirénomoxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,18 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,95 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 7,22 (s, 1H) ; 7,43 (t, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 10,08 (s, 1H).

Exemple 43 : 1-benzothién-3-ylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxirénomoxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 18. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,98 (dd, 1H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,40 (m, 1H) ; 3,97 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,82 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,14 (m, 2H) ; 10,00 (s, 1H).

Exemple 44 : N-(ter-butoxycarbonyl) glycinate de 8- (diméthylamino)- 3,10a-diméthyl-2, 6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxirénomoxacycloundécin-9-yle :

A une solution du composé de l'exemple 5 (200 μ mol ; 60 mg) dans du dichlorométhane (5 ml), on ajoute du chlorhydrate de 1- (3-diméthylaminopropyl)-3- éthylcarbodiimide (200 μ mol ; 38 mg), la N-terbutyloxycarbonylglycine (200 μ mol ; 35 mg), la triéthylamine (200 μ mol ; 28 μ l) et la diméthylaminopyridine (10 μ mol ; 3 mg).

La solution est agitée trois heures à température ambiante, versée sur une solution de NaHCO₃ puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu est élué sur silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (40/60). Le résidu est repris dans de l'éther, filtré et séché sous vide. On obtient 25 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,15 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,05 (t, 1H) ; 2,43 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,35 (t, 1H) ; 3,75 (t, 2H) ; 3,84 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,81 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 8,13 (s, 1H).

Exemple 45 : thién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[A oxacycloundécin-9-yle

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,37 (s, 6H) ; 2,61 (t, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,33 (t, 1H) ; 3,77 (s, 2H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,78 (dd, 1H) ; 5,39 (s, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,50 (t, 1H) ; 8,11 (s, 1H).

Exemple 46 : 1-benzothiényl-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [fl oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,13 (s, 3H) ; 1,25 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,04 (t, 1H) ; 2,26 (s, 6H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,04 (s, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,74 (dd, 1H) ; 5,38 (s, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,64 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 8,09 (s, 1H).

Exemple 47 : thiophène-3-carboxylate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [f] oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 44. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,19 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,65 (t, 1H) ; 2,99 (m, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 3,98 (s, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 5,02 (m, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,69 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H).

Exemple 48 : 5-phénylthiényl-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [floxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,97 (dd, 1H) ; 2,03 (t, 1H) ; 2,38 (s, 6H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,37 (d, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 4,81 (m, 1H) ; 5,41 (s, 1H) ; 6,60 (s, 1H) ; 7,22 (m, 2H) ; 7,36 (t, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 8,14 (s, 1H) ; 10,93 (s, 1H).

Exemple 49 : 1-adamantylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [fl oxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,26 (d, 3H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,80-1,94 (m, 6H) ; 1,94-2,09 (m, 4H) ; 2,47 (s, 6H) ; 2,62 (t, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,21 (d, 1H) ; 3,38 (s, 1H) ; 3,76 (s, 1H) ; 4,64 (m, 2H) ; 5,37 (s, 1H) ; 6,96 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

Exemple 50 : 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [floxacycloundécin-9-yle :

Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,20 (s, 3H) ; 1,28 (d, 3H) ; 1,96 (dd, 1H) ; 2,07 (t, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,66 (t, 1H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,37 (m, 1H) ; 3,95 (d, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 4,87 (dd, 1H) ; 5,42 (s, 1H) ; 7,38 (t, 1H) ; 7,46 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,82 (m, 3H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,14 (s, 1H) ; 10,01 (s, 1H).

Exemple 51 : 2-tert-butyl-6-méthylphénylcarbamate de 8- (diméthylamino)3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro[3, 2-c] oxirénoU oxacycloundécin-9-yle :
Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,14 (s, 3H) ; 1,20-1,42 (m, 12H) ; 1,92 (dd, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2,52 (s, 6H) ; 2,62 (m, 1H) ; 2,95 (m, 1H) ; 3,36 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 4,80-4,95 (m, 2H) ; 5,40 (s, 1H) ; 7,13 (m, 2H) ; 7,22 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H).

Exemple 52 : 2,5-diméthoxyphénylcarbamate de 8- (diméthylamino)- 3,10a-diméthyl-2, 6-dioxodécahydro-4, 7-méthéno-furo [3,2-c] oxiréno [f] oxacycloundécin-9-yle :
Ce composé est obtenu par une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse du composé de l'exemple 37. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

RMN-'H (DMSO) : 1,17 (s, 3H) ; 1,27 (d, 3H) ; 1,94 (dd, 1H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,48 (s, 6H) ; 2,64 (t, 1H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,89 (d, 1H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,80 (dd, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 6,63 (d, 1H) ; 6,94 (d, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,58 (s, 1H).p Exemples 53. a 69. ;

Les composés des exemples 53 à 69 sont des composés de formule générale (III). Ces composés ont été caractérisés par leur temps de rétention et leur pic de masse moléculaire (MH+) comme décrit ci-après.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t. r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée. Pour les exemples 53 à 69 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes.

Exemple 53 : 2-méthyl-5-[[2-(4-morpholinyl) éthyllamino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :
51,2 µl (0,39 mmol ; 3 équivalents) de 4- (2-aminoéthyl) morpholine sont ajoutés à 27 mg (0,129 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole en solution dans 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

RMN-'H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 7,45 (t, 1H, NH) ; 5,49 (s, 1H, CH) ; 3,58-3,55 (m, 4H, 2 CH2) ; 3,26 (t, 2H, CH2) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 2,54 (t, 2H, CH2) ; 2,42-2,40 (m, 4H, 2 CH2).

SM-CL : MH+ = 308,25 ; t. r. = 6,89 min.

Lesco7Xzposés des exemples 54 à 66 sont obtenus de façon analogue à celle employée pour l'exemple 53.

Exemple 54 : 5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :
RMN 1H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 7,34 (t, 1H, NH) ; 5,48 (s, 1H, CH) ; 3,24-3,20 (m, H, CH2) ; 2,77 (s, 3H, CH3) ; 2,47 (m, 2H, (CH2) ; 2,18 (s, 6H, 2 CH3).

SM-CL : MH+ = 266,27 ; t. r. = 6,83 min.

Exemple 55 : 5- { [6- (diméthylamino) hexyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 322,33 ; t. r. = 7,36 min.

Exemple 56 : 5-[[3-(diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl] amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN 1H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 8,62 (t, 1H, NH) ; 5,45 (s, 1H, CH) ; 3,07-3,06 (m, 2H, CH2) ; 2,74 (s, 3H, CH3) ; 2,29-2,30 (m, 2H, CH2) ; 2,27 (s, 6H, 2CH3) ; 0,93 (s, 6H, 2 CH3).

LC-MS : Mu+=308, 32 ; t. r.= 7, 16 min.

Exemple 57 : 2-méthyl-5-[[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl) propyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN 1H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 8,14 (t, 1H, NH) ; 5,46 (s, 1H, CH) ; 3,25-3,26 (m, 2H, CH2) ; 3,21-3,19 (m, 2H, CH2) ; 2,74 (s, 3H, CH3) ; 2,49-2,48 (m, 2H, CH2) ; 2,37-2,32 (m, 6H, 3CH2) ; 2,16 (s, 3H, CH3) ; 1,72 (t, 2H, CH2).

SM-CL : MH+ = 335, 34 ; t. r. = 6,87 min.

Exemple 58 : 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 307,32 ; t. r. = 11,45 min.

Exemple 59 : 5- [(1-adamantylméthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 343,31 ; t. r. = 11,73 min.

Exemple 60 : 2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 291, 16 ; t. r. = 9,24 min.

Exemple 61 : 5- [(3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 319,24 ; t. r. = 9,95 min.

Exemple 62 : 2-méthyl-5- [(4-pyridinylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione :

SM-CL : MH+ = 286,13 ; t. r. = 6,97 min.

Exemple 63 : 2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 237, 16 ; t. r. = 8,74 min.

Exemple 64 : 5-[[3-(1H-imidazol-1-yl) propyl] amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 303, 17 ; t. r. = 7,07 min.

Exemple 65 : 4- {2- [(2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol5-yl)amino]éthyl} benzènesulfonamide :

SM-CL : MH+ = 378, 10 ; t. r. = 8, 31 min.

Exemple 66 : 5- (4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione :

SM-CL : MH+ = 354,19 ; t. r. = 7,53 min.

Exemple 67 : 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d] [1, 3] oxazole-4,7-dione : 67.1) 2-éthyl-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazole:

Un mélange de 2-amino-3-nitrophénol (1 équ.), de triéthylorthopropionate (2 équ.) et d'acide p-toluènesulfonique (en quantité catalytique) est agité à 110 C jusqu'à disparition de l'aminophénol vérifiée par chromatographie sur couche mince (2 h).

Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au toluène et évaporé sous vide puis traité à l'isopropanol. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'isopentane, puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-violet.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,58 (t, 1H) ; 3,06 (q,2H) ; 1,38 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 193, 02 ; t. r. = 9, 23 min.

67.2)2-éthylbenzo [d] [1, 3]oxazol-4-amine :

Le 2-éthyl-4-nitrobenzo [d][1, 3] oxazole est hydrogéné sous une pression de 8 bars en présence de charbon palladié à 10% (0,01 équ.) en employant du méthanol comme solvant. Le catalyseur est séparé par filtration et le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique pour donner un solide violet-pâle qui est recueilli par filtration et séché. Point de fusion : 46 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz, 8) : 6,97 (t, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 6,47, d, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 2,87 (q, 2H) ; 1, 32 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 162, 99 ; t. r. = 8,72 min.

67.3)2-éthyl-4, 7-dihydrobenzo [d] [1, 3]oxazole-4, 7-dione :

Une solution de [bis (trifluoroacétoxy) iodo] benzène (2,2 équ.) dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (80/20) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de 2-éthylbenzo[d] [1, 3] oxazol-4-amine (1 équ.) dans un même mélange acétonitrile/eau maintenue à -5 C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée pour donner une pâte brune. Une purification par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice donne, après reprise dans de l'éther diisopropylique, un solide cristallin jaune. Point de fusion : 99 C.

RMN'H (CDC13, 400 MHz,b) : 6,75 (dd, 2H) ; 2,99 (q, 2H) ; 1,45 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 177, 83 ; t. r. = 8,29 min.

67.4) 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

Un mélange de 2-éthyl-4, 7-dihydrobenzo [d] [1, 3] oxazole-4, 7-dione (1 équ.) et d'aniline (1, 1 équ.) dans de l'éthanol est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel tourne au violet foncé. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point

de fusion :200 C.

RMN'H (CDC13, 400 MHz,8) : 9,38 (s, 1H) ; 7,44 (t, 2H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,22 (t, 1H) ; 5,69 (s ; 1H) ; 2,94 (q, 2H) ; 1,29 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 269,11 ; t. r. = 9,76 min.

Exemple 68 :5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4, 7-dihydrobenzo [d] [1, 3] oxazole4,7-dione :
Une solution de 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d] [1, 3] oxazole-4,7-dione (1 éq.) dans l'acide acétique est traitée par duN-chlorosuccinimide (1,1 éq.) à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures avant d'être concentré, repris dans de l'éthanol et concentré de nouveau. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette.

Point de fusion : 159 C.

RMN'H (CDC13, 400 MHz,8) : 9,39 (s, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 2,96 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL :MH+ = 303,01 ;t. r.= 10, 28 min.

Exemple 69 :2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4, 7-dihydrobenzo [dl [1, 3] oxazole4,7-dione :
Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 67, la 4-fluoroaniline remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion :232 C.

RMN'H (CDC13, 400 MHz, 8) : 9,38 (s, 1H) ; 7,37 (t,2H) ; 7,26 (t, 2H) ; 5,57 (s, 1H) ; 2,93 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 287,09 ; t. r. = 9,88 min. y) Exemples70 a 102 :

Les composés des exemples 70 à102 sont des composésde formule générale (IV).

Exemple 70 : 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine
Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,0.

Exemple 71 :8-bromo-4-{2-[[5-(diméthylamino) méthyl-2-furannyl]- méthyl} thio} éthylamino-2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine
Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 459,1.

Exemple 72 :8-bromo-4- (3- (l-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio- pyrazolo [l, 5-a]-1, 3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine (50 mg) dans un mélange de 2 ml de chloroforme et 2 ml de méthanol, on ajoute 601II de1- (3-aminopropyl) imidazole et le mélange est agité une nuit à température ambiante.

Après évaporation des solvants, le résidu est partagé entre le chloroforme et l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, puis, après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/méthanol 4/1 comme éluant. La fraction appropriée est isolée,

extraite avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide blanc. Chromatographie sur Couche Mince (gel de silice ; chloroforme/méthanol en mélange 4/1) : $R_f = 0,32$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 368,4 ; 370,1.

Les composés des exemples 73 à 80 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 72.

Exemple 73 : 8-bromo-4- [(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 353,0.

Exemple 74 : 8-bromo-4- (3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 369,9 ; 371,9.

Exemple 75 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (4-pyridylméthylamino) pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

Exemple 76 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino) pyrazolo [1, 5-a]1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 365,0 ; 366,9.

Exemple 77 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (2-pyridylméthylamino) pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

Exemple 78 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (4-fluorophénylméthylamino)- pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,9.

Exemple 79 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (3-fluorophénylméthylamino)pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,8.

Exemple 80 : 8-bromo-2-méthylthio-4- [4-N-méthylpipérazinyl) anilino]- pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Poudre blanche. Point de fusion : 223-224 °C.

Exemple 81 : 8-bromo-2- (1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)- 4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1, 3,5-triazine 81.1) 8-bromo-4- (3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4- (3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine (200 mg ; préparée de façon analogue à celle utilisée pour les composés des exemples 72 à 74 à partir de la 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]1,3,5-triazine et de la 3-chloroaniline) dans 5 ml de chloroforme sont ajoutés 280 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une nuit à température ambiante.

Le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme (10 ml) et est lavé avec une solution aqueuse de NaHSO_3 puis une solution aqueuse de NaHCO_3 . On sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore les solvants à sec sous vide. On obtient 200 mg d'un solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 402,0 ; 404,0.

81. 2) 8-bromo-2- (1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4- (3-chloroanilino)- pyrazolo [1, 5-a]-1, 3, 5-triazine

A une suspension partielle de l'intermédiaire 81.1 (130 mg) dans 5 ml de chloroforme, on ajoute 2 ml de solution de R-Valinol dans du propanol (50 mg/ml). Le mélange résultant est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/acétone (9 : 1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-acétone et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide brun. CCM (gel de silice ; chloroforme/acétone en mélange 9/1) : R_f = 0,28. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 425,1 ; 427,0.

Les composés des exemples 82 à 86 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 81.

Exemple 82 : 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4- (3-chloroanilino)- pyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 436,1 ; 438, 1.

Exemple 83 : 8-bromo-2- (1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4- (3-oxidopyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Liquide jaune-brun pâle. Spectrométrie de masse = 422,1.

Exemple 84 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)- 4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1,3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 424,9.

Exemple 85 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4- (3-oxido- pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 451, 0.

Exemple 86 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4- (3-pyridylméthylamino)- pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 435,0.

Exemple 87 : 2,4-bis- (3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo [1,5-a]1,3,5-triazine

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthio-pyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine (270 mg) dans 10 ml de chloroforme sont ajoutés 430 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une heure à température ambiante.

4 équivalents de 3-aminométhylpyridine sont ajoutés et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après dilution avec du chloroforme (20 ml) et lavage avec de l'eau, la phase organique récupérée est séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/méthanol 95/5 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide jaune. CCM (gel de silice ; chloroforme/méthanol en mélange 9/1) : R_f = 0,33. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 411,2 ; 413,2.

Exemple 88 : 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo [1,5-a]1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 86. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 383,1 ; 385,1.

Exemple 89 : 8-acétyl-4- (3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

A une solution de 2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo- [1, 5-a]1,3,5-triazine (110 mg) dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 213 mg $AlCl_3$

puis 90 mg de chlorure d'acétyle. Le mélange est porté à reflux durant 4 heures. Après dilution avec du chloroforme (20 ml), le mélange est acidifié avec HCl dilué, puis basifié avec une solution aqueuse de NaHCO₃ et la phase organique récupérée est séchée sur MgSO₄. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/acétone (9 : 1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées, extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 65 mg d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; chloroforme/acétone en mélange 9/1) : R_f = 0,18.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 315,1.

Exemple 90 : 8-diméthylaminométhyl-4- (3-pyridylméthylamino)- 2-méthylthiopyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine

Une solution de 2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine (50 mg) et de chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (2 équivalents) dans un mélange d'acétonitrile et de diméthylformamide (4 : 1 ; 10 ml) porté à reflux durant 4 heures. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éthanol et traité avec un excès de NaBH₄. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'acide acétique est ajouté au mélange réactionnel pour décomposer le réactif en excès. Après élimination sous vide des solvants, le résidu est partagé entre CHCl₃ et de l'eau. La phase organique récupérée est séchée sur MgSO₄. Après élimination des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (3 : 1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 19 mg d'une poudre ocre. CCM (gel de silice ; chloroforme/méthanol en mélange 3/1) : R_f = 0,19. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 330, 1.

Exemple 91 : 8-formyl-4- (3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

De la 2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine (100 mg) et du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (4 équivalents) dans un mélange acétonitrile-diméthylformamide (4 : 1 ; 50 ml) est porté à reflux durant 2 heures.

Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans du tétrahydrofurane (50 ml) et 25 ml d'une solution aqueuse 0,5 M d'acétate de sodium. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la plus grande partie du tétrahydrofurane est éliminée sous vide.

Le résidu concentré est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique récupérée est ensuite séchée sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous vide pour donner la formyl-2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme/méthanol = 9/1) : R_f = 0,5.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 301,0.

Exemple 92 : 8-morpholinométhyl-4- (3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine

A une solution de 8-formyl-4- (3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo [1, 5-a]-1,3,5-triazine (90 mg) et de morpholine (52 mg) dans 40 ml de dichloroéthylène contenant 1% d'acide acétique, on ajoute des tamis moléculaires 3A (0,5 g) et Na(OAc) 3BH (134 mg). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température

ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat dilué avec du chloroforme (50 ml). La solution résultante est ensuite lavée avec une solution aqueuse de NaHCO_3 et une solution aqueuse de NaCl avant d'être séchée sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/méthanol (9 : 1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 26 mg d'un solide blanchâtre. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme/méthanol = 9/1) : $R_f = 0,19$.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 372,2.

Exemple 93 : 8- [(1, 3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidène méthyl]-2-méthylthio- 4- (3-pyridyl méthylamino) pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Un mélange de 8-formyl-2-méthylthio-4- (3-pyridyl méthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1,3,5-triazine (70 mg), d'oxoindole (64 mg) et d'une goutte de pipéridine dans 50 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 7 heures. Après retour à température ambiante, un solide jaune est récupéré par filtration et séché. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme/méthanol = 9/1) : $R_f = 0,49$. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416, 2.

Exemple 94 : 8- (guanidino aminométhylène)-2-méthylthio- 4- (3-pyridyl méthylamino) pyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 93, l'oxoindole étant remplacé par le bicarbonate de l'aminoguanidine.

Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 359,2.

Exemple 95 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (3-pyridyl méthylamino) pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'intermédiaire 81. 1. Poudre jaune foncé. Point de fusion : 70-71 °C.

Exemple 96 : 8-bromo-2-méthylthio-4- (3-chloroanilino) pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine
Il s'agit de l'intermédiaire 81. 1.

Exemple 97 : 8- [(1, 3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidène méthyl]-2-méthylthio- 4- [3- (l-imidazolyl) propylamino] pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 93, la 8-formyl-2-méthylthio-4- (3-pyridyl méthylamino) pyrazolo [1, 5-a]-1,3,5-triazine étant remplacée par la 8-formyl-2-méthylthio-4- (3- (l-imidazolyl) propylamino) pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine. Solide jaune.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 433,2.

Exemple 98 : 8-cyano-2-méthylthio-4- (3-pyridyl méthylamino) pyrazolo [1, 5-a]-1,3,5-triazine

Ce composé est préparé en chauffant à reflux un mélange contenant le composé de l'exemple 91 (1 équivalent), du chlorhydrate d'hydroxylamine (2 équivalents), du formate de sodium (10 équivalents) et de l'acide formique (100 équivalents) (cf. J.

Chem. Soc. (1965), 1564). Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 298,2.

Exemple 99 : 8- (N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio- 4- (3-pyridyl méthylamino)

pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 92, la morpholine étant remplacée par la N-méthylpipérazine. Solide brun.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 385, 4 ; 386, 4.

Exemple 100 : 2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino) pyrazolo [1, 5-a]- 1,3,5-triazine

A une solution de 4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine (2,0 g) dans 40 ml de chloroforme et 14 ml de méthanol, on ajoute de la 3-aminométhylpyridine (3,0 g). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants à sec sous vide, le résidu est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le mélange résiduel est soumis à une chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme/méthanol (19 : 1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 1,47 g d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme/méthanol = 19/1) : R_f = 0,58. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 273,1.

Exemple 101 : 2-méthylthio-8-nitro-4- (3-pyridylméthylamino) pyrazolo [1, 5-a]1,3,5-triazine

Du nitrate cuprique (70 mg) est ajouté à une suspension de 2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine (50 mg ; composé de l'exemple 100) dans 6 ml d'anhydride acétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit avant d'être partagé entre du chloroforme et une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (15 : 1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée et extraite avec le mélange chloroforme-méthanol. Une fois les solvants évaporés à sec sous vide, on obtient le produit attendu sous la forme d'un solide blanchâtre. Chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9 : 1) : R_f = 0,46. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 318,1.

Exemple 102 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)- 4- (3-pyridylméthylamino) pyrazolo [1,5-a]-1, 3,5-triazine 102.1) 8-bromo-2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]- 1, 3,5-triazine

A une solution de chlorhydrate de 8-bromo-2-méthylthio-4- (3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine (100 mg) dans un mélange éthanol-eau (1 : 1 ; 50 ml), on ajoute 100 mg d'oxone. Après 15 minutes, on dilue le mélange avec de l'eau (20 ml), on ajoute $NaHCO_3$ afin de rendre le milieu basique et on extrait avec un mélange chloroforme-méthanol (9 : 1). La phase organique est séchée ($MgSO_4$) et les solvants sont éliminés pour donner le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (100 mg). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,2 ; 369,2.

102.2) 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylaminopyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine

Un mélange de l'intermédiaire 33.1 (100 mg) et de R-valinol (2 éq. ; 60 mg) dans 3 ml de CH_3CN est porté à reflux pendant 3 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans un mélange chloroforme-méthanol (9 : 1 ; 30 ml), lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaCl$ puis séché sur $MgSO_4$. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide et le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (19 : 1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée et extraite à l'aide du mélange chloroforme-méthanol. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide amorphe blanchâtre (50 mg). Chromatographie sur couche

mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9 : 1) :Rf= 0,32. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 406,2 ; 408,2.

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Afin d'illustrer l'utilité de l'invention, on étudiera l'effet d'un traitement sur une lignée tumorale de cellules humaines coliques HT29 par le dihydromikanolide(A,) ou le chlorhydrate de 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl- 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[fgoxacycloundécine-9-yle (A2) en association avec les agents anti-cancéreux suivants :- le cis-platine (composé B) ; - la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8- (cyclohexylméthyl)-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine (composé B2) ; 8-bromo-2- (1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4- (3-pyridylméthylamino)- pyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine (composé B3) ; -4- (2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy) phénylméthyl) imidazo-5-yl) 1-oxoéthyl)-1, 2-dihydro-8-fluoroimidazol[1, 2a][1, 4]-benzodiazépine (composé B4) ; et - chlorhydrate de

<SEP> A1 <SEP> 5 <SEP> g/ml <SEP> B1 <SEP> (6,25 <SEP> M) <SEP> A1 <SEP> (5 <SEP> g/ml <SEP> + <SEP> B, <SEP> (6, <SEP> 25 <SEP> M
<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 61 <SEP> 48 <SEP> 22
<tb> <SEP> vivantes
<tb>

Tableau 1
EMI82.2

<tb> <SEP> A <SEP> 5 <SEP> g/ml <SEP> B2 <SEP> (25 <SEP> M) <SEP> A1
<SEP> (5 <SEP> g/ml <SEP> + <SEP> B2 <SEP> (25 <SEP> uM)
<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 64 <SEP> 37 <SEP> 13
<tb> <SEP> vivantes
<tb>

Tableau II
EMI82.3

<SEP> A2 <SEP> (5 <SEP> Nom) <SEP> B2 <SEP> (25 <SEP> M) <SEP> A2(5
<SEP> M) <SEP> + <SEP> B2(25 <SEP> M
<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 67 <SEP> 64 <SEP> 16, <SEP> 9
<tb> <SEP> vivantes
<tb>

Tableau III
EMI82.4

<SEP> A <SEP> (5 <SEP> M <SEP> B <SEP> 100 <SEP> nM <SEP> A <SEP> 5
<SEP> M) <SEP> + <SEP> Bg <SEP> (100 <SEP> nM)
<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 72 <SEP> 104 <SEP> 34
<tb> <SEP> vivantes
<tb>

Tableau IV
EMI83.1

<tb> <SEP> A2 <SEP> (5 <SEP> M) <SEP> B4 <SEP> (5 <SEP> M) <SEP> A2
<SEP> (5 <SEP> M) <SEP> + <SEP> B4 <SEP> (5 <SEP> M
<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 55 <SEP> 93 <SEP> 33
<tb> <SEP> vivantes

<tb>

Tableau V

EMI83.2

<tb> <SEP> A2 <SEP> (5 <SEP> gm) <SEP> B <SEP> 5 <SEP> M <SEP> A2 <SEP>
(5 <SEP> M) <SEP> + <SEP> B4(5 <SEP> M

<tb> % <SEP> de <SEP> cellules <SEP> 55 <SEP> 78

<tb> <SEP> vivantes

<tb>

Tableau VI

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PRODUCT COMPRISING MIKANOLIDE, DIHYDROMIKANOLIDE OR AN ANALOGUE THEREOF COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

Claims of WO02096348

Revendications 1. Produit comprenant au moins du mikanolide, du dihydromikanolide ou un analogue de ceux-ci, éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent anti-cancéreux associé au mikanolide, au dihydromikanolide ou à un analogue de ceux-ci possède un autre mécanisme d'action que ledit mikanolide, dihydromikanolide ou analogue.

3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi des inhibiteurs enzymatiques, des inducteurs d'apoptose, des agents alkylants, des agents anti-métaboliques, des agents de différenciation, des poisons du fuseau cellulaire, des inhibiteurs d'angiogénèse, des anti-hormones ou des antagonistes des récepteurs stéroïdiens, des anti-oxydants, des agents anti-sens, des agents anti-p53, des agents de chimoprévention, des antibiotiques ou des agents anti-viraux, des agents immunothérapeutiques et des anti-corps.

4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi des inhibiteurs enzymatiques et des agents alkylants.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur enzymatique choisi parmi les inhibiteurs de topoisomérases.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'inhibiteur de topoisomérases est choisi parmi les analogues de la camptothécine.

7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est choisi parmi les composés suivants :- (5R)-5-éthyl-9, 10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H, 3H-oxépino [3', 4' : 6,7] indolizino[1, 2-b] quinoline-3,15-dione ; (5R)-1- [9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3, 15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1H, 3H-oxépino [3', 4' : 6,7] indolizino[1, 2-b]quinolin-12-ylméthyl]- 4-méthyl-hexahydropyridine ; et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est la (5R)-5-éthyl-9, 10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H, 3H-oxépino [3', 4' : 6,7] indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 15-dione ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'analogue de la camptothécine est la (SR)-1- [9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-3, 15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1H, 3H-oxépino [3', 4' : 6,7] indolizino[1, 2-b] quinolin-12-ylméthyl]- 4-méthyl-hexahydropyridine.

10. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'inhibiteur enzymatique est

un inhibiteur de transduction de protéine G hétérotrimérique répondant à la formule générale (II)

EMI85.1

correspondant aux sous-formules (II) t ou (II) z :

EMI86.1

dans lesquelles :

X représente R12 et Y représente Rg, ou X et Y complètent un cycle à 6 chaînons,

l'ensemble X-Y représentant le radical-CH (Rg)-CH(R9)- ;

R1 représente H, un radical alkyle ou alkylthio inférieur ;

R2 et R3 représentent indépendamment H ou un radical alkyle inférieur ;

R4 représente H2 ou O ; Rs représente H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, cycloalkylalkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle inférieur, -O-Rlo, -S(O)mR10 (m représentant 0, 1, ou 2), -N (Rlo)(Rll), -N-C (O)-Rlo, -NH-(SO2)-Rlo, -CO2-R10, C(O)-N (Rlo) (R11), et -(SO2)-N(R10)(R11) ;

R6 et R7 représentent indépendamment H, un radical-C(O)-NH-CHRI3-CO2RI4, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(Rlo) (Rn), COOH, CON(Rlo) (R11), et halo, ou R6 et R7 forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;

R8 et Rg représentent indépendamment, H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétérocycle ou hétérocycle alkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(Rlo) (Rll), COOH, CON(Rlo) (Rll) et halo, ou R8 et Rg forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ; Rlo et Rll,

représentent indépendamment H, un radical aryle ou hétérocycle, ou un radical alkyle, arylalkyle ou hétérocycle alkyle inférieur ; R12 représente NRg, S, ou O ; R13 représente un radical alkyle inférieur éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux alkyle inférieur, -ORlo, -S (O) mRlo (m représentant 0, 1, ou 2) et N (Rlo) (R11) ;

R14 représente H ou un radical alkyle inférieur ; ou est un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule générale (ici).

11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transduction de protéine G hétérotrimérique est choisi parmi : - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8- (cyclohexylméthyl)-2- (2-méthylphényl)-

5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8- (cyclohexyléthyl)-2-phényl-

5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénylméthoxy) méthyl-

5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (l-phénylméthoxy) éthyl

5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénoxyéthyl)-

5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénoxyéthyl)-

5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1, 2a] pyrazine, ou sa forme dimérique ; - la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénylsulfonyléthyl)-

5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1, 2a] pyrazine ; - et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux

est un inhibiteur de phosphatase Cdc25 de formule générale (III)

EMI87.1

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

RI représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)-X-Y$ ou $-(CH_2)-Z-NR_5R_6$,

R'pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR_7-$, $-CO-$, $-NR_8-$, $-O-$ et $-S-$, R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR_9 et un radical NR_1R'' , R_9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R_{10} et R_{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, W et R_6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou $<RTI$ RS et R_6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR'_2ZR'_3-$, $\sim O \sim$, $\sim S \sim$ et $-NR'_4-$, R'_2 et R'_3 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R_{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R'_4 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R_2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou encore RI et R_2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR'_2SR'_6-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR_{17}-$, R_{15} et R_{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R_{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

R_3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;

R_4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR_{18}$, $-CH_2-CO-NR_{19}R_{20}$ ou $-CH_2-NR_{21}R_{22}$, ou encore R_4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R_{19} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un

radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR₂₃ et un radical NR₂₄R₂₅R₂₃ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R₂₄ et R₂₅ représentant indépendamment des radicaux alkyle, R₂₀ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R₁₉ et R₂₀ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR₂₆R₂₇-, -O-, -S- et -R₂₆ et R₂₇ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R₂₈ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R₂₈ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R₂₁ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR₂₉ et un radical NR₃₀R₃₁, R₂₉ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R₃₀ et R₃₁ représentant indépendamment des radicaux alkyle, R₂₂ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R₂₁ et R₂₂ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR₃₂R₃₃-, -O-, -S- et -NR₃₄-, R₃₂ et R₃₃ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R₃₄ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R₃₄ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III) définie ci-dessus.

13. Produit selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'inhibiteur de phosphatase Cdc25 est choisi parmi la 5- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et ses pharmaceutiquement acceptables.

14. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK) et/ou de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) répondant à la formule générale (IV)

EMI90.1

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical forme, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidène méthyle, alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl ou hétéroaralkylcarbonyl, ou encore un radical -L-NR₁R₂ dans lequel L représente un radical alkylène et R₁ et R₂ sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R₁ et R₂ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂-, -NR₃-, -S- et -O-, R₃ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou aralkylthio, ou encore un radical NR₄R_s dans lequel W représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des

radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R₄ représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R' représente un atome d'hydrogène, ou alors R et R₅ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂,-

NR₆,-S-et-O-, R₆ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NRR' dans lequel R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R₇ et R₈ pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH₂,-NR₉,-S-et-O-, R₉ représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (IV) définie ci-dessus.

15. Produit selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'inhibiteur de CDK et/ou GSK-3 est choisi parmi la 8-bromo-2- (R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)- 4- (3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine, la 8-bromo-2- (R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4- (3-pyridylméthylamino) pyrazolo[1, 5-a]1,3,5-triazine et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

16. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de farnésyltransférases répondant à la formule générale (V)

EMI92.1

dans laquelle : n₁ représente 0 ou 1 ; X représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (CHR₁₁)n₃(CH₂)n₄Z(CH₂)n₅;

Z représentant O, N(R₁₂), S, ou une liaison ; n₃ représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0 ou 1 ; chacun de n₄ et n₅ représentant, indépendamment chaque fois qu'ils intervient, 0, 1, 2, ou 3 ;

Y représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, CO, CH₂, CS, ou une liaison ; R₁ représente l'un des radicaux

EMI93.1

chacun de R₂, R₁₁, et R₁₂ représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en un radical (C₁-6) alkyle et un radical aryle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R₈ et R₃₀, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R₃ représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C₁-6) alkyle, (C₂-6) alkenyle, (C₂-6) alkynyle, (C₃-6) cycloalkyle, (C₃-6) cycloalkyl (C₆-6)

alkyle, (C5-7) cycloalkényle, (C5-7) cycloalkényl(C1~6) alkyle, aryle, aryl(Ci-6) alkyle, hétérocyclyle, et hétérocyclyl(Ci-6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R4 et R5 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(Ci 6) alkyle, (C3 6) cycloalkyle, aryle et hétérocyclyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres, ou R4 et R5 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment ensemble un radical aryle ;

R6 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(Ci 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C3-6)cycloalkyle, (C3-6) cycloalkyl(C1~6) alkyle, (Cs7) cycloalkényle, (C5-7) cycloalkényl(Ci 6) alkyle) aryle, aryl (C1-6) alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl(Ci 6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (Ci 6) alkyle, (Ci 6) alkoxy, -N (R8R9), -COOH, -CON(R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; R7 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, =O, =S, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(Ci 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C3-6) cycloalkyle, (C3 6) cycloalkyl(Ci-6) alkyle, (C5-7) cycloalkényle, (C5-7) cycloalkényl(Ci-6) alkyle, aryle, aryl (Ci-6) alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl(Ci-6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C1-6) alkyle, (Ci 6) alkoxy, -N(R8R9), -COOH, -CON (R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R8 et R9 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C1-6)alkyle, (C2-6)alkényle, (C2-6)alkynyle, aryle, or aryl (Ci 6) alkyle ;

R10 représente C ; ou bien, lorsque $n_l = 0$, R6 and R7 peuvent être pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un radical aryle ou cyclohexyle ;

R21 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(Ci-6) alkyle et aryl(Ci 6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R8 et R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R22 représente H, (Ci-6) alkylthio, (C3-6) cycloalkylthio, R8-CO-, ou un substituant de formule

EMI94.1

chacun de R24 et R25 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C1-6)alkyle ou aryl(C1-6) alkyle ; R30 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (C1-6)alkyle, -O-R8, -S(O) n_6 R8, -S(O) n_7 N(R8R9), -N(R8R9), -CN, -NO₂, -CO₂R8, -CON(R8R9), -NCO-R8, ou halogène, chacun de n_6 et n_7 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0, 1 ou 2 ; ledit radical hétérocyclyle étant azépinyle, benzimidazolyle, benzisoxazolyle, benzofurazanyle, benzopyranyle, benzothiopyranyle, benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromanyle, cinnolinyle, dihydrobenzofuryle, dihydrobenzothiényle, dihydrobenzothiopyranyle, dihydrobenzothio-pyranyl sulfone, furyle, imidazolidinyle, imidazolynyle, imidazolyle, indolinyle, indolyle, isochromanyle, isoindolinyle, isoquinolinyle, isothiazolidinyle, isothiazolyle, isothiazolidinyle, morpholinyle, naphthyridinyle, oxadiazolyle, 2-oxoazépinyle, 2-oxopipérazinyle, 2-oxopipéridinyle, 2-oxopyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pyridyle, pyridyl-N-oxyde, quinoxalinyle, tétrahydrofuryle, tétrahydroisoquinolinyle, tétrahydro-quinolinyle, thiamorpholinyle, thiamorpholinyle sulfoxyde, thiazolyle, thiazolinyle, thiénofuryle, thiénothiényle ou thiényle ; ledit radical aryle étant phényle ou naphthyl étant entendu

que : lorsque $n1 = 1$, R1 est C et R6 représente H, alors R1 et R7 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI95.1

ou lorsque $n1 = 1$, R1 est C, et R7 est =O, -H, ou =S, alors R1 et R6 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI95.2

avec chacun de X1, X2, et X3 représentant, indépendamment, H, un atome halogène, -N02, -NCO-R8, -CO2R8, -CN, ou -CON (R8R9) ; et lorsque R1 est N(R24R25), alors $n3$ représente 1, chacun de $n4$ et $n5$ représente 0, Z est une liaison, et R3 et R1 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI96.1

avec $n2$ représentant un entier de 1 à 6, et chacun de X4 et X5 représentant, indépendamment, H, (C1-6) alkyle ou aryle, ou X4 et X5 formant, pris ensemble, un radical (C3-6) cycloalkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (V) définie ci-dessus.

17. Produit selon la revendication 16, caractérisé en ce que 1 inhibiteur de farnésyltransférases est choisi parmi la 1- (2- (1- (4-cyano) phénylméthyl) imidazol-4-yl) 1-oxoéthyl-2, 5-dihydro-4- (2-méthoxyphényl) imidazo [1, 2c][1, 4] benzodiazépine et la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-(4-cyano-3-méthoxy)phénylméthyl)-imidazo-5-yl).

1-oxoéthyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-imidazo [1, 2a][1, 4]-benzodiazépine, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

18. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine, le cisplatine, 8-bromo-2-(1R-isopropyl- 2-hydroxyéthylamino)-4- (3-pyridylméthylamino) pyrazolo[1, 5-a]-1, 3,5-triazine, la 8-bromo-2-(1 R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)- pyrazolo [1, 5-a]-1, 3,5-triazine, la 1- (2- (1- (4-cyano) phénylméthyl) imidazol-4-yl) 1-oxoéthyl-2,5-dihydro-4- (2-méthoxyphényl) imidazo [1,2c] [1,4] benzodiazépine, la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-(4-cyano-3-méthoxy) phénylméthyl)-imidazo-5-yl)- 1-oxoéthyl)-1, 2-dihydro-8-fluoro-imidazo[1, 2a][1, 4]-benzodiazépine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

19. Produit selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est choisi parmi la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8- (cyclohexylméthyl)-2-phényl 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine et le cis-platine.

20. Produit selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend un analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide choisi parmi les composés répondant à la formule générale (I) :

EMI97.1

correspondant aux sous-formules générales (I) 1 et (I) 2

EMI97.2

dans lesquelles

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical SR4 ou NR4R5 ;

R2 représente SR6 ou NR6R7 ;

R3 représente OH, O (CO) R14, OSiR15R16R17, O (CO)OR, 8 ou O (CO) NHR18; R4 et R6 représentent, indépendamment, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy, R5 et R7 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle ou

encore l'un des radicaux aryle ou aralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy ou alkoxy, R4 et R5 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux ~CR8Rg~ -NR, o-, -O-et-S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi-O-ou-S-dans ledit hétérocycle, et R6 et R7 pouvant former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis parmi les radicaux-CR''R, 2-, -NR, 3-, -O-et-S-, étant entendu toutefois qu'il ne peut se trouver qu'un seul chaînon choisi parmi-O-ou-S-dans ledit hétérocycle, R8, R10, R11, et R13 représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy-carbonyl ou aralkyle, Rg et R12 représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou chacun de Rg et R, 2 pouvant former avec respectivement R8 et R11, un radical-O- (CH2) 2-O-attaché de part et d'autre à l'atome de carbone qui le porte, un tel radical n'étant présent toutefois qu'une fois au maximum par radical NR4R5 ou NR6R7, représentent, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; R, représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle, ou encore R14 est tel que R14-COOH représente un acide aminé naturel ou l'énantiomère optique d'un tel acide aminé ; R15 et R16 et R17 représentent, indépendamment, un radical alkyle ou un radical phényle ; R18, représente un radical alkyle, cycloalkyle ou adamantyle ou l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou hétéroaralkyle éventuellement substitués sur leur groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle, haloalkyle, nitro, hydroxy, alkoxy, alkylthio ou phényle ; étant entendu toutefois que lorsque les composés répondent à la sous-formule générale (1) 2, alors R, ne représente pas un atome d'hydrogène ; ou est un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I).

21. Produit selon la revendication 20, caractérisé en ce que l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide est choisi parmi :- 12-diisopropylaminométhyl-7-méthyl-3, 6, 10, 15-tétraoxapentacyclo [12.2.1. 02,4.05,7.09,13]heptadéc-1(17)-ène-11,16-dione ; - 12-diméthylamino-3-diméthylaminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl- 5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.01, 6. 0',"] hexadéc-13 (16)-ène-4, 14-dione-12-benzyl (méthyl) amino-3-benzyl (méthyl)aminométhyl-11-hydroxy-8-méthyl- 5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione ; - 11-hydroxy-8-méthyl-12-morpholino-3-morpholinométhyl- 5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02, 6. 0',"] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - 12-diméthylamino-11-hydroxy-3,8-diméthyl5,9,15-trioxatétracyclo [I 1.2.1.02, 6. 0',O] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - 11-hydroxy-3, 8-diméthyl- 12- (4-méthylpipéridino)5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02, 6. 0',"] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - 11-hydroxy-3, 8-diméthyl-12-pyrrolidino- 5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione ; - 1-[11-hydroxy-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-ùioxatétracyclo [I 1.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-èn-12-yl4-pipéridinecarboxylate d'éthyle ; - 12- (4-benzylpipéridino)-11-hydroxy-3, 8-diméthyl5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione ; - 11-ydroxy-3,8-diméthyl-12-pipéridino5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione ; - 12- (1, 4-dioxa-8-azaspiro [4.5] déc-8-yl)-11-hydroxy-3, 8-diméthyl5,9,15-trioxatétracclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - 11-hydroxy-3,8-diméthyl-12-morpholino5,9, 15-trioxatétracyclo[11. 2.1.0', 6. 0',"] hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - 11-(tert-butyl diméthylsiloxy)-12-diméthylamino-3, 8-diméthyl5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4, 14-dione ; - acétate de 3,8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4, 14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [I 1.2.1. 02,6.08,10]

hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - 3, 8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4, 14-dioxo-11-phénylcarbonyloxy- 5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène ; - 3, 8-diméthyl-12- (4-méthylpipéridino)-4, 14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-ylcarbonate d'éthyle ; - 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3-isobutylsulfanylméthyl-8-méthyl5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-ène-4,14-dione ; - 11-hydroxy-12-isobutylsulfanyl-3, 8-diméthyl5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13 (16)-ène-4,14-dione ; - benzoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9, 15-trioxatétracyclo[11. 2.1.02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - acétate de 12-(diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-diox5, 9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02,6.08,10] hexadéc-13 (16)-én-11-yle ; - cyclohexanecarboxylate de12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-diox5, 9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - 4-fluorobenzoate de 12-(diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5, 9,15-trioxatétracyclo [l 1.2.1.02, 6. 01,"] hexadéc-13 (16)-én-11-yle ; - heptanoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-diox5, 9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - 4-(trifluorométhyl) benzoate de12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13 (16)-én-11-yle ; - 2-thiophénecarboxylate de 12-(diméthylamino)-3, 8-diméthyl4,14-dioxo-5,9,15-trioxatétracyclo[l 1. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-én-11-yle; - 3, 3-diméthylbutanoate de12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11. 2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13 (16)-én-11-yle ; - 1-benzothiophène-2-carboxylate de 12-(diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - 2-furoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo[11. 2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-én-11-yle ; -5-nitro-2-furoate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1. 02,6.08,10]hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - 2-thiénylacétate de 12- (diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4,14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-yle ; - phénoxyacétate de12-(diméthylamino)-3, 8-diméthyl-4, 14-dioxo5,9,15-trioxatétracyclo [11.2.1.02,6.08,10] hexadéc-13(16)-én-11-yle ; -4-tert-butylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[floxacycloundécin-9-yle ; - thién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro4, 7-méthénofuro [3, 2-c] oxiréno [oxacycloundécin-9-yle ; - 2-méthoxyphénylcarbamate de8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl- 2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle; - 2 (méthylthio) phénylcarbamate de8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[f] oxacycloundécin-9-yle ; - 2-éthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[f] oxacycloundécin-9-yle ; - thién-3-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl2, 6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c]oxiréno [f] oxacycloundécin-9-yle ; - 1-benzothién-3-ylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c]oxiréno [floxacycloundécin-9-yle ; - N- (ter-butoxycarbonyl) glycinate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl2,6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[floxacycloundécin-9-yle ; - thién-3-ylacétate de8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2, 6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[f] oxacycloundécin-9-yle ; - 1-benzothién-3-ylacétate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2, 6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [floxacycloundécin-9-yle ; - thiophène-3-carboxylate de8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2, 6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno [floxacycloundécin-9-yle ; - 5-phénylthién-2-ylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl2, 6-dioxodécahydro-4,7-méthénofuro [3,2-c]oxiréno [f] oxacycloundécin-9-yle ; - 1-adamantylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c]oxiréno [floxacycloundécin-9-yle ; - 2-naphtylcarbamate de 8- (diméthylamino)-3, 10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro4,7-méthénofuro [3,2-c] oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle ; - 2-tert-butyl-6-méthylphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3, 10a-diméthyl2,6-

dioxodécahydro-4,7-méthéno-furo [3,2-c] oxiréno[f] oxacycloundécin-9-yle ; - 2, 5-diméthoxyphénylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthéno-furo [3,2-c] oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle ; et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

22. Produit selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'analogue du mikanolide ou du dihydromikanolide est le 2-naphtylcarbamate de 8-(diméthylamino)-3,10a-diméthyl-2,6-dioxodécahydro-4,7-méthéno-furo [3,2-c] oxiréno[f]oxacycloundécin-9-yle, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

23. Produit selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend du dihydromikanolide.

24. Produit selon l'une des revendications 1 à 23, caractérisé en ce que le traitement vise un cancer choisi parmi les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix utéri, du corpus endometrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin et les myélomes multiples.

25. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un produit selon l'une des revendications 1 à 24.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.